
**Aus der Klinik für Neurologie, Schwerpunkt Schlafmedizin
der Hephata-Klinik Schwalmstadt-Treysa**

Direktor: Prof. Dr. med. Geert Mayer

**in Zusammenarbeit mit dem interdisziplinären Schlafmedizinischen Zentrum
des Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg**

Leiter: Prof. Dr. med. Ulrich Koehler

**Vergleich der automatischen Auswertung
von Polysomnographien von Patienten mit
REM Schlaf-Verhaltensstörung und
Polysomnographien von Patienten mit differenzial-
diagnostisch relevanten Diagnosen (Schlafwandeln,
Restless Legs Syndrom, obstruktive Schlafapnoe) zur
Beurteilung der Sensitivität und
Spezifität der Methode**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg

vorgelegt

von

Dario Guttowski

aus Hamburg

Marburg 2015

**Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
am: 11.09.2015**

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Herr Prof. Dr. H. Schäfer

Referent: Herr Prof. Dr. med. G. Mayer

1. Korreferent: Frau Prof. Dr. K. Stiasny-Kolser

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	IV
1 Einleitung	1
1.1 RBD	3
1.1.1 Relevanz der RBD	4
1.1.2 Epidemiologie.....	5
1.1.3 Ätiologie	5
1.1.4 Pathophysiologie	6
1.1.5 Diagnostik.....	13
1.1.6 Aktuelle Studienlage	14
1.1.7 Therapie	16
1.2 Schlaf und Schlafstadien	17
1.2.1 Einteilung der Schlafstadien.....	18
1.3 Differenzialdiagnosen der RBD	22
1.3.1 RLS.....	22
1.3.2 OSAS.....	26
1.3.3 Somnambulismus und Pavor nocturnus	28
2 Fragestellung.....	32
3 Patienten und Methoden	35
3.1 Patienten	35
3.1.1 Demographische Daten.....	35
3.1.2 Einschluss	36
3.1.3 Ausschluss	36
3.2 Methoden.....	37
3.2.1 Polysomnographie	37
3.2.2 Automatische EMG Analyse (SMI & LMI).....	39
3.2.3 Videometrie Analyse	42
3.2.4 Statistische Auswertung	44
4 Ergebnisse	48
4.1 Kollektivbeschreibung der RBD Patienten.....	48
4.2 Datenauswertung	50
4.2.1 Gruppenvergleich der SMI & LMI Werte.....	50
4.2.2 Bestimmung der Sensitivität und Spezifität der Methode mittels Grenzwertoptimierungskurven (ROC Curve)	53
4.2.3 Abgrenzung RBD gegenüber den jeweiligen einzelnen Differenzialdiagnosen.....	55
4.2.4 Ergebnisse der Videometrieauswertung	59
5 Diskussion.....	61
5.1 Diskussion der Ergebnisse.....	61
5.2 Diskussion der Methode	66
5.2.1 Studiendesign	66
5.2.2 Validierung	67
5.2.3 Patientenkollektiv	67
5.3 Diskussion der automatische Analyse mittels EDF-Trace	67
5.4 Diskussion der Videometrieauswertung.....	68
6 Ausblick	71
7 Zusammenfassung	72
8 Summary	74

9	Literaturverzeichnis	76
10	Danksagung.....	83
11	Curriculum Vitae.....	84
12	Verzeichnis der akademischen Lehrer	85
13	Ehrenwörtliche Erklärung.....	86
14	Anhang.....	87

Abkürzungsverzeichnis

AASM	American Academy of Sleep Medicine
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
„Cut-off“-Wert	Empirisch bestimmter Grenzwert zur Differenzierung pathologischer von normalen Werten
DLB	engl. Dementia with Lewy Bodies (Demenz vom Lewy-Körper Typ)
EDB	M. extensor digitorum brevis
EDF	European Data Format
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
eVLPO	engl. extended part of the ventrolateral preoptic nucleus (erweiterter Teil des ventrolateralen präoptischen Nucleus)
FDS	Musculus flexor digitorum superficialis
GABA	engl. Gamma-aminobutyric acid (γ -Aminobuttersäure))
HLA	engl. Human Leukocyte Antigen (humanes Leukozytenantigen)
Hz	Hertz („Système international“-Einheit der Frequenz)
ICSD	engl. International Classification of Sleep Disorders (Internationale Klassifikation der Schlafstörungen)
IRBD	engl. idiopathic REM sleep behavior disorder (idiopathische REM-Schlaf-Verhaltensstörung)
LC	engl. Locus coeruleus (Locus caeruleus, alte Schreibweise: Locus coeruleus)
LDTN	engl. laterodorsal tegmental nucleus (dorsolateraler tegmentaler Nucleus)
LMI	Long Muscle Activity Index (Index der langen Muskelaktivität)

LPT	engl. lateral pontine tegmentum (laterales pontines Tegmentum)
MCRF	engl. magnocellular reticular formation (Nucleus reticularis magnocellularis, magnozelluläre retikuläre Formation)
MS	Multiple Sklerose
MSA	Multisystematrophie
nCPAP	nasal Continuous Positive Airway Pressure
NREM	engl. Non-REM Sleep (Non-REM-Schlaf)
OSAS	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
PAF	engl. Pure autonomic failure (Bradbury-Egglestone-Syndrom = idiopathische orthostatische Hypotonie)
PC	engl. precoeruleus (Locus Praecoeruleus)
PD	engl. Parkinson's disease (Parkinson-Krankheit)
PLM	Periodic Limb Movement (periodische Beinbewegungen)
PLMS / PLMW	periodische Beinbewegungen im Schlaf / - im Wachzustand
PPN	engl. pedunculopontine nucleus (pedunculopontiner Nucleus tegmentalis)
PSG	Polysomnographie
RBD	engl. rapid eye movement behavior disorder (REM-Schlaf Verhaltensstörung)
REM	engl. Rapid Eye Movement
R&K	Rechtschaffen & Kales
RLS	engl. Restless-Legs-Syndrom (Syndrom der ruhelosen Beine)
RN	engl. raphe nuclei (Raphekern)
ROC	engl. Receiver Operating Characteristic (Grenzwertoptimierungskurve)
RSWA / RWA	engl. REM sleep without atonia (REM Schlaf ohne Muskelatonie)

SLD	engl. sublaterodorsal nucleus (sublaterodorsaler Nucleus)
SMI	Short Muscle Activity Index (Index der kurze Muskelaktivität)
SN	Substantia Nigra
SNRI	engl. Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor (Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer)
SSRI	engl. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer)
TA	Musculus tibialis anterior
TMN	engl. tuberomammillary nucleus (Tuberomammillärer Nucleus)
vPSG	Video Polysomnographie
vlPAG	engl. ventrolateral periaqueductal grey matter (ventrolateraler Teil des periaquäduktalen Grau)
VLPO	engl. ventrolateral preoptic nucleus (ventrolateraler präoptischer Nucleus)

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1 - Doppel Flip-Flop Schalter nach (Lu et al., 2006) und (Ramaligam et al., 2013) zur Erläuterung des neuronalen Schaltkreises zur Regelung des REM-Schlafes und der Muskelatonie.	8
Abbildung 2 - Modell der Pathophysiologie der menschlichen RBD nach (Boeve, 2010), (Boeve et al., 2007b).....	11
Abbildung 3 - Hypnogramm: Die Abbildung zeigt ein physiologisches Schlafprofil eines Patienten im Schlaflabor Treysa. Auf der Ordinate sind die Schlafstadien nach AASM dargestellt, die Abszisse zeigt den Zeitverlauf der Nacht. Zu erkennen ist, dass die Tiefschlafphasen (Stadium N3) zu Beginn der Nacht vermehrt auftreten und im Verlauf der Nacht abnehmen. Gleichzeitig ist festzustellen, dass die Dauer und der Anteil der REM-Schlafphasen im Verlauf der Nacht zunehmen.	20
Abbildung 4 - idealisiertes Schlafprofil eines jungen Erwachsenen, Ordinate entspricht den Schlafstadien nach R&K, die Abszisse bildet die Zeit in Stunden ab. (nach Gesundheitsbericht des Bundes, RKI, 2005) (Penzel, 2005)	21
Abbildung 5 - Patientenkollektiv der Studie	35
Abbildung 6 – Ansicht in EDF Trace. Dargestellt ist deutliche Muskelaktivität in der Ableitung des M. Mentalis (3. Zeile von oben), M. tibialis anterior links und rechts (4, und 5 Zeile v.o.), sowie des linken (2. Zeile von unten) und rechten (6. Zeile) M. flexor digitorum superficialis eines RBD Patienten. Charakteristische Augenbewegungen (Rapid Eye Movement) sind im EOG deutlich sichtbar. (1. Und 2. Zeile) Darstellungsbereich: 200 Sek.	38
Abbildung 7 – Submentales EMG-Signal in EDF Trace, Darstellungsbereich: 30 Sekunden (Abtaste: 200 Hz) (Mit freundlicher Genehmigung Dr. rer. nat. K. Kesper)	40
Abbildung 8 - Berechnung der oberen und unteren Hüllkurve, Darstellungsbereich: 30 Sekunden (Mit freundlicher Genehmigung Dr. rer. nat. K. Kesper)	40
Abbildung 9 – Berechnung der EMG-Amplitude als Differenz der oberen und unteren Hüllkurve, Darstellungsbereich: 30 Sekunden (Mit freundlicher Genehmigung Dr. rer. nat. K. Kesper).....	40
Abbildung 10 - Die Schwellenwert-Kurve wird ermittelt. Mit ihrer Hilfe werden motorische Ereignisse festgelegt. Hierfür wird die Amplitudenkurve (s.o.) über 200 Sekunden geglättet. Die resultierende Kurve wird mit dem Faktor 2.0 multipliziert. Darstellungsbereich: 30 Sekunden (Mit freundlicher Genehmigung Dr. rer. nat. K. Kesper)	40
Abbildung 11 – Klassifizierung von Ereignissen in den Bereichen, in denen die Amplitude die Schwellenwertkurve überschreitet. Darstellungsbereich: 30 Sekunden (Mit freundlicher Genehmigung Dr. rer. nat. K. Kesper).....	41
Abbildung 12 – Klassifizierte motorische Ereignisse. Darstellungsbereich: 30 Sekunden (Mit freundlicher Genehmigung Dr. rer. nat. K. Kesper).....	41
Abbildung 13 - Prinzip der Berechnung der prozentualen Übereinstimmung	46
Abbildung 14 - RBD Severity Score nach (Sixel-Döring et al., 2011) - Gruppierte Häufigkeitsverteilung innerhalb der RBD Patienten (n=20)	48
Abbildung 15 - RBD Severity Score (RBDSS) nach (Sixel-Döring et al., 2011) - Gruppierte Häufigkeitsverteilung der Scores	49
Abbildung 16 - Boxplot - Vergleich der Ausprägung der beiden Indices, SMI & LMI (Ordinate), abgeleitet am Musculus mentalis, bei RBD Patienten und differentialdiagnostisch bei Pavor nocturnus/Somnambulismus, RLS und OSAS Patienten (Abszisse). n = 50, mit * markierte Werte stellen Extremwerte dar.....	50

Abbildung 17 - Boxplot - Vergleich der Ausprägung der beiden Indices, SMI & LMI, abgeleitet am Musculus tibialis anterior beidseits, bei RBD Patienten und differentialdiagnostisch bei Pavor nocturnus/Somnambulismus, RLS und OSAS Patienten. n = 50, mit ° markierte Werte stellen Ausreißer dar.....	51
Abbildung 18 - Boxplot - Vergleich der Ausprägung der beiden Indices, SMI & LMI, abgeleitet am M. flexor digitorum superficialis beidseits, bei RBD Patienten und differentialdiagnostisch bei Pavor nocturnus/Somnambulismus Patienten. n = 30, mit * markierte Werte stellen Extremwerte dar.	52
Abbildung 19 - Grenzwertoptimierungskurven (ROC Curve) zur Bestimmung der „Cut-off“-Werte der Methode mit möglichst hoher Spezifität. Auf der Ordinate ist die Sensitivität von 0 bis 1 (1 entspricht 100%) dargestellt, auf der X-Achse ist 1 minus die Spezifität abgetragen.	53
Abbildung 20 - ROC Kurven zur Abgrenzung von RBD gegen Pavor nocturnus, Somnambulismus, oben links M. Mentalis, oben rechts M. tibialis anterior, unten M. flexor digitorum superficialis	56
Abbildung 21 - ROC Kurven zur Abgrenzung von RBD gegen Restless-Legs-Syndrom (RLS), links M. Mentalis, rechts M. tibialis anterior	57
Abbildung 22 - ROC Kurven zur Abgrenzung von RBD gegen OSAS, links M. Mentalis, rechts M. tibialis anterior.....	58
Abbildung 23 - Übereinstimmung der Videometrieauswertung in Sekunden. Auf der X-Achse sind die RBD Patienten 1 bis 20 abgebildet. Die Balken repräsentieren die Übereinstimmung in Sekunden (Ordinate). Der schwarze Balken zeigt hierbei den Bereich an, der von beiden Methoden, d.h. von Hand und mittels automatischer Analyse erkannt wurden. Darüber hellgrau ist der Bereich, der lediglich von Hand markiert, jedoch von der automatischen Methode nicht erfasst wurde. Dunkelgrau ist der Bereich der lediglich von der automatischen Methode erkannt wurde. Anmerkung: Bei Patient 5 und 10 ist aus Skalierungsgründen die Zeit, die von beiden Methoden erfasst wurde kaum sichtbar dargestellt, faktisch jedoch vorhanden.....	59
Abbildung 24 - Prozentuale Übereinstimmung der automatischen Methode mit den von Hand gescorten Ereignissen - Auf der X-Achse sind die RBD Patienten des Studienkollektivs abgebildet, die Ordinate zeigt die prozentuale Übereinstimmung. Es zeigen sich zwei „Ausreißer“ mit 36% (8) und 35% (10), jedoch auch Maxima von 97% Übereinstimmung bei Patient 15 und 18. Das arithmetische Mittel liegt bei 77%.	60
Tabelle 1 - Medikamente und Substanzen die eine RBD induzieren können, aus der Nervenarzt (Oertel et al., 2014).....	10
Tabelle 2 - Übersicht klinischer Syndrome und histopathologischer Erkrankungen und ihren assoziierten Proteinablagerungen. Im Wesentlichen handelt es sich um neurodegenerative Erkrankungen, die eine Demenz und / oder Parkinson verursachen. Rot dargestellt sind die Syndrome und Störungen, die häufig mit REM-Schlaf-Verhaltensstörungen (RBD) assoziiert sind. Diejenigen, die selten mit RBD assoziiert sind, werden blau dargestellt. Syndrome und Störungen, die mit RBD mindestens einen zugeordneten, überprüften Fall haben, werden kursiv gedruckt. Schwarz gedruckte haben bisher keine gemeldeten Fälle, die mit RBD assoziiert sind. Aus (Boeve, 2010)	12
Tabelle 3 - REM Sleep Behavior Disorder Questionnaire (RBDSQ) nach (Stiasny-Kolster et al., 2007b), CUT-OFF 5 Punkte, Kontrolle gegen andere Schlafstörungen zeigt eine Sensitivität = 0,96 und Spezifität = 0,56 bei einem P < 0,0001; in der Kontrolle gegenüber Allgemeinbevölkerung eine Sensitivität = 0,96 und Spezifität = 0,92 bei einem P < 0,0005	15
Tabelle 4: Essentielle Kriterien zur Diagnose eines RLS (nach Allen et al. 2003).....	23

Tabelle 5 – Medikamente und Substanzen, die ein RLS auslösen oder verschlechtern können (Auswahl), mod. nach Trenkwalder (Trenkwalder et al., 2008).....	25
Tabelle 6 - deskriptive Statistik Altersverteilung der RBD Patienten.....	36
Tabelle 7 - REM-Schlaf-Verhaltensstörung Schweregrad Skala (RBDSS) nach (Sixel-Döring et al., 2011).....	43
Tabelle 8 - Parameter der videoassistierten-PSG Auswertung - ein Beispiel	44
Tabelle 9 – Ermittelte „cut-off“ – Werte für SMI (Short Muscle Activity Index) und LMI (Long Muscle Activity Index mit der dazugehörigen Sensitivität und Spezifität des jeweiligen Index, sowie die Sensitivität und Spezifität der gesamten Methode, AUC („Area under the curve“)	54
Tabelle 10 - Exemplarisch T-Test bei unabhängigen Stichproben für die M. mentalis Ableitung.....	55
Formel 1 - zur Berechnung des SMI (Short Muscle Activity Index) und LMI (Long Muscle Activity Index).....	42
Formel 2 - Berechnung der prozentualen Übereinstimmung zwischen automatisch- und handgescoren Events	47

1 Einleitung

Alle Lebewesen ruhen. Blumen schließen nachts ihre Blüten, Tiere und Menschen schlafen jeden Abend ein. Ein Zustand des Abschaltens und der Erwartung morgens wieder erholt aufzuwachen.

Warum unterziehen wir uns dieser Prozedur und verbringen zirka ein Drittel unseres Lebens mit Schlaf? (Ohayon, 2011) Ein Grund ist die biologische und psychische Regeneration unseres Körpers, die Ausschüttung von Wachstumshormonen, sowie die Verarbeitung von Lerninhalten.

In einer 2013 vom Robert-Koch-Institut durchgeführten Studie zur Häufigkeit und Verteilung von Schlafproblemen und Insomnie in der deutschen Erwachsenenbevölkerung, gaben etwa ein Drittel der Befragten an, in den letzten vier Wochen potenziell klinisch relevante Ein- oder Durchschlafstörungen zu haben. (Schlack et al., 2013) Dies unterstreicht die hohe gesundheitsökonomische und volkswirtschaftliche Bedeutung von Schlafstörungen.

Zu einer der ca. 80 beschriebenen Schlafstörungen nach der „International Classification of Sleep Disorders“, (ICSD-2, 2005, ICSD-3 2014) gehört die REM-Schlaf-Verhaltensstörung, kurz RBD (engl. „REM sleep behavior disorder“). RBD wurde erstmals 1986 von Schenck beschrieben und ist nun seit über 29 Jahren bekannt. (Schenck et al., 1986) Sie entspricht nur einem geringen Anteil der o.g. Schlafstörungen, dennoch rückte die RBD in den letzten Jahren immer mehr in den Fokus der Wissenschaft.

Dies ist mitunter der Tatsache geschuldet, dass umfangreichere Studien über RBD gezeigt haben, dass etwa die Hälfte der RBD Fälle mit neurologischen Erkrankungen, insbesondere neurodegenerativen Erkrankungen wie α -Synukleinopathien assoziiert sind. Hierzu gehören u.a. die Parkinson-Krankheit (PD), Demenz vom Lewy-Körper-Typ (DLB) und Multisystematrophie (MSA). Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass eine sehr hohe Anzahl der idiopathischen RBD Patienten im zeitlichen Verlauf eine Parkinson-Krankheit entwickeln. Diese kann 15 – 20 Jahre vor Beginn der motorischen Symptome durch die Anzeichen einer RBD auffallen. (Schenck et al., 1996), (Schenck et al., 2003), (Postuma und Gagnon, 2009)

Hieraus leitet sich die Frage ab, ob die RBD als prodromal Stadium der α -Synukleinopathien angesehen werden kann. Zuvor genannte neurodegenerative Erkan-

kungen könnten zukünftig ggf. frühzeitig, in einem prämotorischen Stadium diagnostiziert werden, bevor sie klinisch auffällig werden. Was die Konsequenz hieraus ist, muss in weiteren Studien untersucht werden. Ergeben sich daraus neue Möglichkeiten, neuroprotektive Therapien zu entwickeln und so das Auftreten von neurodegenerativen Erkrankungen zu verhindern, oder zumindest ihre Progredienz aufzuhalten, werden kommende Studien zeigen. (Schenck et al., 2013c)

Seit der Erkenntnis, dass RBD mit neurodegenerativen Erkrankungen assoziiert ist, kam es zu einer explosionsartigen Vermehrung der Forschung. Dennoch gibt es viele offene Fragen zur RBD. Die RBD bleibt somit in Zukunft ein sehr spannendes Forschungsfeld. Einer offenen Frage zum Thema der Diagnostik soll in dieser Arbeit Rechnung getragen werden.

Die bisherige Diagnostik der RBD ist sehr mühsam gewesen. Ein Kriterium für die idiopathische REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD) ist eine vermehrte motorische Aktivität im REM-Schlaf. (American Academy of Sleep Medicine, 2005) Polysomnographisch erfasste Aufzeichnungen müssen hierfür jedoch sehr zeitintensiv von Hand ausgewertet werden.

Bis heute liegen keine einheitlichen „Cut-Off“-Werte vor, die eine quantitative Abgrenzung einer normalen von einer pathologischen Aktivität ermöglichen. In der Definition wird lediglich von einer „exzessiven Muskelaktivität“ gesprochen. (American Academy of Sleep Medicine, 2005)

Deshalb ist die Entwicklung von validen Messsystemen zur Quantifizierung von motorischer Aktivität im REM-Schlaf für die Abgrenzung physiologischer Aktivität von pathologisch vermehrter Aktivität bei RBD erforderlich. Einerseits um die Diagnose zu stellen und andererseits, um die Erkrankung von anderen Differenzialdiagnosen abzugrenzen. In den letzten Jahren wurden mehrere Verfahren zur Quantifizierung von motorischen Aktivierungen der Muskulatur vorgeschlagen. (Consens et al., 2005), (Bliwise et al., 2006), (Frauscher et al., 2012)

Auch unterschiedliche computergestützte Verfahren wurden vorgeschlagen. (Burns et al., 2007), (Ferri et al., 2010), (Ferri et al., 2008a), (Ferri et al., 2008b)

Dennoch zeigt eine 2012 veröffentlichte Metaanalyse über die diagnostischen Arbeitsmittel der RBD, dass bisher keine Einigkeit über die entscheidenden Komponenten der Muskelaktivität (tonische oder phasische Aktivität, Dauer der (Mini-)Epochen, etc.)

noch über die optimalen Punkte für die Muskelableitungen und die „Cut-off“ Werte der unterschiedlichen Methoden besteht.(Neikrug und Ancoli-Israel, 2012)

Die computergestützte, automatische Analyse nach Mayer und Kesper, mit deren Hilfe motorische Aktivität in Form von Indices (Short Muscle Activity Index (SMI) & Long Muscle Activity Index (LMI)) ausgedrückt werden kann, soll in der vorliegenden Arbeit untersucht werden. (Mayer et al., 2008)

Insbesondere soll geprüft werden, wie gut Patienten mit RBD von Patienten mit differenzialdiagnostisch relevanten Diagnosen (Schlafwandeln, Restless Legs Syndrom und obstruktiver Schlafapnoe) abgegrenzt werden können. Zur Quantifizierung wird die Sensitivität und Spezifität der Methode bestimmt.

Im Zweiten Teil meiner Arbeit möchte ich mich mit der offenen Frage auseinandersetzen, was der bessere Prädiktor für das Vorhandensein einer RBD ist. Bei gesicherter Diagnose nach ICSD-2 Kriterien, werde ich retrospektiv die offensichtlich pathologischen Krankheitsmerkmale der RBD Patienten von Hand in der synchronen Videoaufzeichnung markieren. Zur genaueren Klassifizierung wird die RBDSS nach Sixel-Döring verwendet. (Sixel-Döring et al., 2011) Im Anschluss wird die Übereinstimmung der synchronisierten Videoereignisse mit den automatisch generierten EMG-Ereignissen verglichen. Es soll geklärt werden, wie gut die zeitliche Übereinstimmung der Videoauswertung mit der automatischen Analyse ist und welche zusätzlichen Erkenntnisse uns die Video-Audio-Polysomnographie (PSG) Auswertung liefert?

Die RBD ist keine homogene Krankheitsentität, deshalb ist eine Weiterentwicklung der diagnostischen Kriterien und Auswerteverfahren wichtig, um u.a. auch die Verwirrung in der Diagnostik zu minimieren.

1.1 RBD

Die Rapid-eye-movement (REM) Schlaf-Verhaltensstörung (engl. „REM sleep behavior disorder“, kurz RBD) ist gekennzeichnet durch eine ungehemmte Muskelaktivität im Traumschlaf, auch REM-Schlaf bezeichnet. Diese Parasomnie wurde 1986 von Schenck und seinen Mitarbeiter beschrieben. (Schenck et al., 1986) und wird auch als „Schenck-Syndrom“ bezeichnet. Beim gesunden Menschen kommt es in der Traumschlafphase zu einer Aufhebung der Muskelaktivität - einer Atonie. Ein gelegentliches Auftreten von transienten Aktivierungen kleiner Muskelgruppen (sog. „twitches“) ist jedoch ein nor-

males Phänomen des REM-Schlafs. (American Academy of Sleep Medicine, 2007) Die Lähmung der Skelettmuskulatur in der REM-Schlafphase fehlt bei RBD-Patienten, sodass es in dieser Schlafphase zur Manifestation der Traum inhalte in Form von einfachen oder komplexen motorischen Aktivitäten kommt. Die Betroffenen erwachen nur selten von den nächtlichen heftigen Aktionen, sind aber durch den Bettpartner leicht erweckbar und erinnern sich auf ein Befragen an ihre Traum inhalte. Meist haben die Träume aggressive Inhalten wie z.B. Angriffe oder Bedrohungen durch Menschen oder Tiere zum Thema. (Fantini et al., 2005a) Die Betroffenen versuchen sich zu wehren oder zu fliehen, wodurch es zu den entsprechenden heftigen Bewegungen kommt. Auch komplexe Handlungen, wie beispielsweise Sprechen, Schreien, Treten und Schlagen können im Schlaf können auftreten. Dadurch kann es einerseits zu Schlafunterbrechungen kommen, andererseits können ernsthafte Verletzungen können die Folge sein. Betroffene werden erst auf die Erkrankung aufmerksam, wenn sie sich selbst oder den Bettpartner durch heftige Bewegungen im Traumschlaf verletzen.

Einige Begriffe im Zusammenhang mit RBD sind verwirrend, deshalb soll hier die Terminologie deutlich geklärt werden. Tritt die RBD in Abwesenheit einer neurologischen Erkrankung auf, die mit RBD assoziiert ist, nennt man diese Form „idiopathische RBD“ (iRBD). „Sekundären“ oder „symptomatische“ RBD Formen treten in Kombination mit anderen neurologischen Störungen, wie beispielsweise der Narkolepsie oder neurodegenerativen Erkrankung auf.

1.1.1 Relevanz der RBD

Bisher ist an RBD noch kein Patient verstorben. Allerdings ist die Rate der Fremd- und Eigenverletzungen beträchtlich, sodass die Erkrankung medizinisch bedeutsam ist. Darüber hinaus wird seit dem Bekanntwerden der Assoziation mit neurodegenerativen Erkrankungen wie α -Synukleinopathien, der RBD ein besonderer Stellenwert beigemessen. Zu den α -Synukleinopathien gehören u.a. die Parkinson-Krankheit (PD), die Demenz vom Lewy-Körper-Typ (DLB) sowie die Multisystematrophie (MSA). (Postuma and Gagnon, 2009)

Ferner hat sich gezeigt, dass eine hohe Anzahl (bis >81%) der idiopathischen RBD Patienten schließlich eine Parkinson- Krankheit entwickeln. (Schenck et al., 1996), (Schenck et al., 2013a), (Postuma und Gagnon, 2009) Dies unterstreicht nicht nur den klinischen Stellenwert der RBD, sondern hebt auch ihren akademischen Wert hervor. Insbesondere Langzeit-Studien, aber auch Grundlagenforschung sowie therapeutische Studien sind von Nöten um offene Fragen in Bezug auf Ätiologie und Pathophysiologie,

Diagnostik sowie die Möglichkeiten einer neuroprotektiven Therapie der RBD zu beantworten.

1.1.2 Epidemiologie

Studien zur Epidemiologie der RBD sind leider methodisch bisher ungenügend. Dennoch lassen sich folgende Fakten festhalten. Die meisten RBD-Patienten sind männlich (87,5 %). Frauen sind deutlich seltener betroffen (12,5 %). (Schenck und Mahowald, 2002) Das Auftreten der ersten Symptome variiert stark im Alter, jedoch ist die Mehrzahl zwischen 40 und 70 Jahren alt. (Boeve, 2010) Die wenigen publizierten Daten zur Epidemiologie der RBD basieren auf Telefoninterviews von europäischen Stichproben mit mehr als 19.000 Teilnehmern im Alter zwischen 15 und 101 Jahren. 1,7% der Stichprobe berichteten über gewalttätige Verhaltensweisen während des Schlafes. (Ohayon und Schenck, 2010) Eine ältere telefonische Befragung mit mehr als 4900 Personen im Alter zwischen 15 und 100 Jahren zeigt, dass etwa 2 % mit gewalttätigem Verhalten während des Schlafes Erfahrungen haben. (Ohayon et al., 1997) Nach Schätzungen beruhen etwa ein Viertel dieser Fälle auf einer RBD. Hieraus lässt sich die allgemeine Annahme der Prävalenz von 0,5 % in der Bevölkerung abschätzen. D.h., auf 100.000 Einwohner kommen 500 Erkrankte. Eine in Minnesota durchgeführte Untersuchung von Boeve zeigte eine Prävalenz von 0,02 %, wobei hierbei die Diagnose durch eine PSG bestätigt wurde. Bei alten Patienten (70-89 Jahren) zeigte sich in einer neuen Untersuchung eine mögliche RBD bei >8% der Teilnehmer (n=79/892). (Boeve, 2010)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die RBD mindestens mit einer Häufigkeit von 20 Erkrankten pro 100.000 Einwohner vorkommt.

1.1.3 Ätiologie

Es sind derzeit keine „RBD-Gene“ bekannt, auch sind keine Gene in RBD-Patienten bekannt, die für die Entwicklung einer Parkinson-Erkrankung verantwortlich sind.

Die Erkrankung kann schon in der Kindheit beginnen und wird – sofern keine andere neurologische Ursache festgestellt wird – als „idiopathisch“ (iRBD) bezeichnet.

Sie kann außerdem nach und bei Einnahme von antidepressiv wirksamen Medikamenten auftreten. In diesem Fall sind Frauen genauso häufig wie Männer betroffen. Antidepressiva gehören zu den am häufigsten verschriebenen Medikamenten. In bis zu 6% der Patienten können sie Symptome einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung auslösen. Diese pharmakologisch-assoziierte Form der RBD hat jedoch ein geringeres Risiko, als die

idiopathische-RBD, eine neurodegenerative Erkrankung zu entwickeln. (Postuma et al., 2013)

Zu den auslösenden Medikamenten gehören insbesondere selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI). (Onofrj et al., 2003), (Winkelman und James, 2004)

Außerdem kann die RBD nach Hirnläsionen wie beispielsweise durch Ischämie, Multiple Sklerose, Demyelinisierung, akute Rhombenzephalitis, Postoperativ, durch Neurinom oder Postenzephalitisch entstehen. (Iranzo und Aparicio, 2009)

Auch kann sie im Vorfeld von Erkrankungen aus dem Formenkreis der α -Synukleinopathien hier insbesondere der Parkinson-Krankheit auftreten. (Postuma und Gagnon, 2009)

1.1.3.1 Risikofaktoren

Eine neue Studie zur Untersuchung von möglichen exogenen Risikofaktoren hat gezeigt, dass möglicherweise ein erhöhtes Risiko bei Zigarettenkonsum, Exposition gegenüber Pestiziden insbesondere in der Landwirtschaft und nach Schädel-Hirn-Trauma besteht eine REM-Schlaf-Verhaltensstörung zu entwickeln. Die Entstehung der RBD könne hierdurch also begünstigt werden. Das Risiko wird mit ca. 1,4 - 2x erhöht beziffert. Alkohol- und Koffeinkonsum scheinen dagegen kein erhöhtes Risiko aufzuweisen. (Postuma et al., 2012b)

1.1.4 Pathophysiologie

Die derzeitigen Modelle des REM Schlafes, des RWA (engl. REM sleep without atonia) und der RBD basieren auf Tierversuchen der letzten 40 Jahre. Insbesondere wurden Studien mit Katzen und Ratten durchgeführt.

Man unterscheidet grundsätzlich drei Zustände: Wach, Non-REM-Schlaf (NREM) und REM Schlaf. Alle Tierarten haben REM-Schlaf, oder Elemente des REM Schlafs, was darauf schließen lässt, dass es für Integrität des Körpers wesentlich ist. Darüber hinaus konnte der Schlafforscher Allan Rechtschaffen den Tod von Ratten durch kompletten Schlafentzug oder Paradoxen-Schlafentzug bereits dokumentieren. (Rechtschaffen et al., 1989) Hierbei ist der Paradoxe Schlaf bei Tieren mit dem REM Schlaf beim Menschen gleichzusetzten. (Boeve et al., 2007b)

Weitere Studien mit Katzen konnten zeigen, dass im normalen REM-Schlaf die spinalen α -Motoneurone aktiv gehemmt und die aktivierenden lokomotorischen Regionen innerhalb des Hirnstamms reduziert werden. Das hat zur Folge, dass es zur physiologischen

Atonie im REM-Schlaf kommt. Schnelle Augenbewegungen (engl. Rapid Eye Movement, kurz REM) und kurze Muskelzuckungen (sog. „twitches“) sind im REM-Schlaf normale Phänomene, aufwändige Bewegungen hingegen werden direkt oder indirekt unterdrückt. (Mahowald und Schenck, 2000)

In der Pathophysiologie der RBD spielen nun diese regulierenden Regionen im Hirnstamm eine entscheidende Rolle. Basierend auf Studien, die an Katzen durchgeführt wurden, (Jouvet und Delorme, 1965), (Hendricks et al., 1982), (Lai und Siegel, 1988), (Lai und Siegel, 1990), (Shouse und Siegel, 1992), (Lai und Siegel, 1997a), (Lai und Siegel, 1997b), (Morrison, 1998) konnte der MCRF, LC/Subcoeruleus Komplex, PPN, LDTN und möglicherweise die Substantia nigra (SN) als beteiligt gefunden werden.

Eine Schädigung im MCRF beispielsweise hebt die tonische Inhibition der spinalen α -Motoneurone auf, was zu RWA führt. Defekte im Coeruleus/Subcoeruleus Komplex verursachen ebenfalls RWA. Je nach Lage und Ausdehnung der Läsionen können sich einfache oder komplexe Verhaltensweisen zeigen. (Hendricks et al., 1982) Als mögliche Ursache für RWA steht auch der PPN in der Diskussion. (Rye, 1997), (Morrison, 1998) Dafür, dass die SN ein Teil des REM-Schlaf-Systems bildet, gibt es nur wenige direkte Beweise. Dennoch spielt sie in der Pathophysiologie der Parkinson Krankheit die entscheidende Rolle. Ebenso gibt es keine überzeugenden Beispiele für die Beteiligung des Tel- oder Diencephalons an der Entstehung von RWA oder RBD.

Von zentraler Bedeutung für den REM Schlaf und die damit verbundene physiologische Aufhebung des Muskeltonus sind die sog. „REM-on“-Zellen. (siehe Abbildung 1) Sie entsprechen einer Population von Neuronen in der Subcoeruleus Region. (Siegel, 2006)

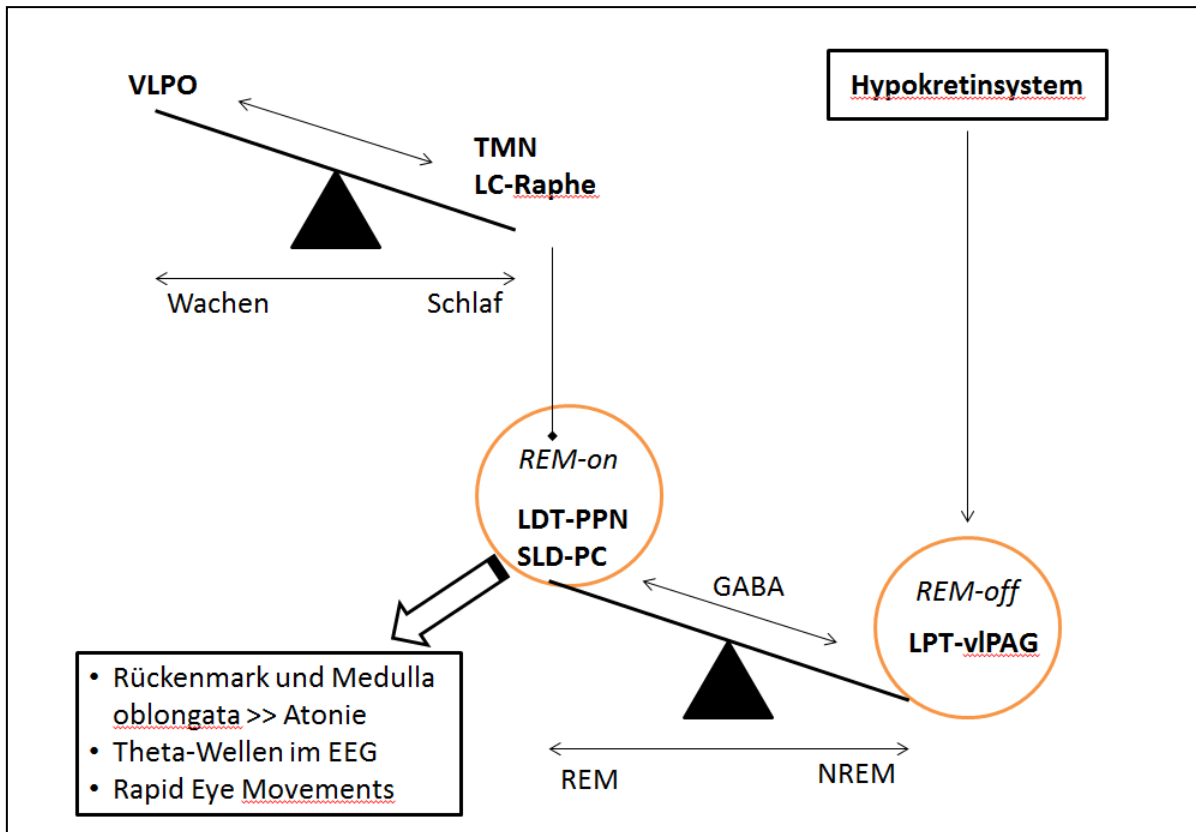


Abbildung 1 - Doppel Flip-Flop Schalter nach (Lu et al., 2006) und (Ramaligam et al., 2013) zur Erläuterung des neuronalen Schaltkreises zur Regelung des REM-Schlafes und der Muskelatonie.

Der erste „Schalter“ wechselt i.d.R. täglich zwischen wachem und schlafendem Zustand. Aktivierung des TMN und LC-Raphe fördern das Einschlafen. Ein Überwiegen des VLPO führen zum Wachen.

Der zweite „Schalter“ steuert zwischen REM und NREM-Schlaf Phasen. Die Gebiete vIPAG-LPT einerseits und LDT-SLD andererseits beinhalten jeweils GABAerge Neurone, die zwischen beiden Regionen projizieren. GABAerge Neurone aus dem vIPAG und LPT inhibieren die „REM-on“ Neurone und inhibieren somit den REM Schlaf. Beispielsweise führen Läsionen im vIPAG-LPT Gebiet zur Verdopplung der REM-Schlafzeit in Ratten. Darüber hinaus inhibieren GABAerge Neurone des vIPAG-LPT die glutamatergen Neurone des cLDT-SLD, die direkt die corticohippocampale Aktivierung und Atonie steuern. REM aktive, glutamaterge Neurone im SLD der dorsalen Pons sind entscheidend an der Generierung der REM-Schlaf Atonie beteiligt. Deszendierende Projektionen des SLD aktivieren mittels Glutamat hemmende prämotorische Neurone in der VMM (engl. ventromedial medulla) und im Rückenmark.

Hypokretin (auch Orexin genannt) stimuliert die „REM-off“ Neurone. Ein Mangel an Orexin, wie es bei Narcolepsie vorkommt, führt so zu unkontrollierbaren Schlafattacken mit Atonie durch Verschiebung des Gleichgewichts zugunsten der „REM-on“ Neurone. (Ramaligam et al., 2013)

Studien an Ratten haben gezeigt, dass die wichtigste Struktur für den REM Schlaf der SLD ist. Der SLD entspricht dem Subcoeruleus oder Peri-LC α in Katzen. (Boissard et al., 2003), (Boissard et al., 2002) Man geht davon aus, dass es eine Art Ein-/Ausschalter zur Steuerung des REM-Schlafs gibt. (Siehe Abbildung 1) (Lu et al., 2006) In diesem Modell entsprechen der venterolaterale Teil des Periaquäduktalem Grau (vIPAG) und das laterale pontine Tegmentum (LPT) der „REM-off“ Region. Das bedeutet, diese Kerne schalten den REM-Schlaf aus. Schädigungen in diesen Kernen erhöhen die Dauer des REM Schlafs.

Regulatorisch inhibiert werden diese Kerne über diverse GABAerge und galaninerge Afferenzen aus dem Vorderhirn (eVLPO) und cholinerge Projektionen des PPN/LDTN.

Aktiviert werden die „REM-off“ Neurone über Projektionen des Hypokretinsystems. Diese sind bei Narkolepsie von besonderer klinischer Relevanz. Durch den Verlust der hypokretinergen Neurone vermindert sich die Aktivierung der „REM-off“ Neurone, wodurch sich das Gleichgewicht zugunsten der „REM-on“ Neurone verschiebt. Es kommt zu Einschlafattacken. Die „REM-on“ und „-off“ Regionen stehen also in Wechselwirkung und hemmen sich gegenseitig. Die „REM-on“ Region entspricht dem SLD und der Precoeruleus (PC) Region.

Studien an Ratten zeigen, dass hier glutamaterge Neurone sitzen, die zur Medulla oblongata und ins Rückenmark projizieren. Während des REM Schlafs hemmen sie über glycinerge und GABAerge Interneurone die α -Motoneurone im Vorderhorn. Hieraus resultiert die Muskelatonie im REM Schlaf. Es scheint außerdem der Fall zu sein, dass die für REM Schlaf charakteristischen Theta-Wellen (4-8 Hz) im EEG durch glutamaterge Projektionen des PC zum Nucleus septalis medialis entstehen. Diese aktivieren daraufhin die Hippocampi und andere Strukturen.

Neuere Studien haben gezeigt, dass eine Läsion im SLD zu einer Enthemmung der spinalen Motoneurone und somit zu einem erhöhten EMG Tonus im REM-Schlaf führt. Defekte in MCRF Neuronen führten jedoch zu keinen Änderungen des EMG Tonus im REM-Schlaf. Die Atonie blieb unverändert. (Lu et al., 2006)

Das aktuelle Konzept von RWA und RBD basierend auf Studien am Menschen: Einblicke in die Pathophysiologie geben 1. Auswirkungen von Arzneimitteln auf den Muskeltonus, 2. Radiologische Studien zu Defekten und 3. Neuropathologische Studien.

1. Erkenntnisse aus der Pharmakotherapie beim Menschen, sind begrenzt aussagekräftig, da es hierzu keine randomisierten, doppel-blind, Placebo-kontrollierten Studien zur Behandlung der RBD gibt. Viele Medikamente wurden in den letzten 25 Jahren daraufhin getestet, ob sie die Häufigkeit oder die Ausprägung der RBD senken können. Am erfolgreichsten scheint dies Clonazepam (Schenck und Mahowald, 1990), (Schenck und Mahowald, 2002), (Olson et al., 2000b) und Melatonin, oder die Kombination beider Substanzen zu schaffen. (Kunz und Bes, 1999), (Boeve et al., 2003, Kunz und Mahberg, 2010b) Medikamente oder deren Entzug können eine RBD induzieren. Eine Zusammenfassung der aktuell bekannten Medikamente und Substanzen sind in Tabelle 1 aufgeführt. (Oertel et al., 2014)

Tabelle 1 - Medikamente und Substanzen die eine RBD induzieren können, aus der Nervenarzt (Oertel et al., 2014)

Antidepressivum	Sertralin
	Clomipramin
	Fluoxetin
	Mirtazapin
	Venlafaxin
Monoaminoxidate-B-Inhibitor	Selegelin
Antiepileptikum	Lamotrigin-Entzug
Sedativum	Barbiturat-Entzug
Antihypertensivum	Bisoprolol
Sonstige	Alkohol
	Schokolade
	Kaffee

2. Einblicke aus den wenigen Studien zu Hirnläsionen zeigen, dass es PSG-verifizierte RBD Formen gibt, die mit Schädigungen nach einem Schlaganfall, oder mit Demyelinisierung im Rahmen einer Multiplen Sklerose (MS) assoziiert sind. (Plazzi und Montagna, 2002), (Tippmann-Peikert et al., 2006), (Iranzo und Aparicio, 2009)

Die Schädigung treten hierbei im Hirnstamm auf. Nach einer neurochirurgischen Cavernomentfernung entwickelte ein Patient eine RBD. (Provini et al., 2004); aber auch das Gegenteil, das Verschwinden einer RBD nach Entfernung eines Hirnstamm Neuroinoms ist beschrieben. (Zambelis et al., 2002) Die Ergebnisse dieser Berichte zeigen, dass Schädigungen innerhalb oder in der Nähe des mesencephalen und pontinen Tegmentum der menschlichen RBD zugeordnet werden können. (Boeve et al., 2007b)

3. Weitere Erkenntnisse wurden durch neuropathologische Studien von Patienten mit idiopathischer RBD (iRBD) oder sekundärer RBD gewonnen. Histopathologisch konnten bei einem iRBD Patienten Lewy-Körper im LC und in der Substantia Nigra (SN) gefunden werden. Diese vorwiegende Verteilung der Lewy-Körper im Hirnstamm würde als Lewy-Körper-Erkrankung (LBD) (nach McKeith) oder als Parkinson-Syndrom Stadium 3 nach Braak eingestuft werden. (McKeith et al., 2005), (McKeith, 2006), (Braak et al., 2003) Hieraus folgerten die Autoren die These, dass die Degeneration der monoaminergen Neurone im Hirnstamm die Entstehung der RBD erklärt. (Uchiyama et al., 1995) Gegen diese These spricht jedoch die neuropathologische Untersuchung eines

iRBD Patienten (seit 15 Jahre bekannt) (Boeve et al., 2007a), bei dem nur eine geringe Degeneration der SN, LC und Raphe Kerne gefunden wurde. Es zeigte sich hier eine insbesondere im Hirnstamm ausgeprägt Lewy-Körper Erkrankung. Ferner werden Mechanismen von cholinergen Neuronen diskutiert, die modulatorisch Einfluss auf REM-assozierte Phänomene haben können. (Lu et al., 2006) Festzuhalten ist, dass sich der LC während des REM-Schlafs still verhält und somit per se keinen direkten Einfluss auf die RBD nimmt. (Gervasoni et al., 2000), (Lu et al., 2002)

Insgesamt zeigt sich, dass es noch nicht gänzlich verstanden ist, welche Strukturen und ihre Schädigungen zur RBD führen. Dennoch soll das sehr komplexe aber aktuelle Modell der Pathophysiologie der menschlichen RBD nach Boeve hier dargestellt werden. (Boeve, 2010), (Boeve et al., 2007b) In Abbildung 2 wird zusammengefasst was dem aktuellen Wissensstand aus Tier- und Menschenerkenntnissen entspricht.

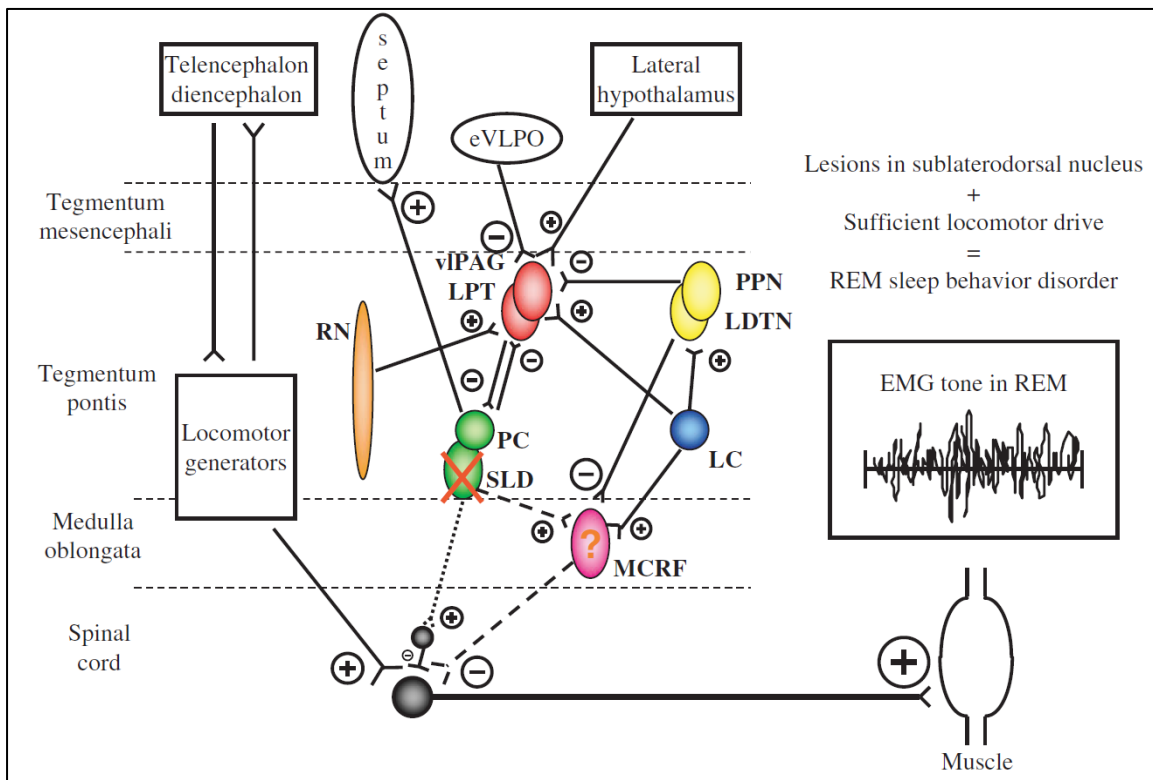


Abbildung 2 - Modell der Pathophysiologie der menschlichen RBD nach (Boeve, 2010), (Boeve et al., 2007b)

Die Hypothese ist, dass es eine „direkte Route“, ausgehend vom SLD (oder einem im Menschen analogen Nucleus) zu den spinalen Interneuronen gibt (in Abbildung 2 gepunktete Linie). Hier beginnt die gemeinsame Endstrecke zur aktiven Hemmung der Skelettmuskulatur im REM Schlaf. Die „indirekte Route“ (in Abbildung 2 gestrichelte Linie) vom SLD zu dem MCRF kann auch dazu beitragen, die spinalen α -

Motoneuronen zu enthemmen. Dies kann entweder direkt oder über spinale Interneurone erfolgen. Defekte des SLD können die Anregung des MCRF reduzieren und begründen eine reduzierte Inhibition der α -Motoneurone. Es bleibt abzuwarten, ob Läsionen im MCRF ausreichen um eine RBD im Menschen zu verursachen. Die lokomotorischen Generatoren, die vermutlich zu den spinalen α -Motoneuronen direkt oder indirekt über Hirnstammkerne projizieren, müssen noch identifiziert werden. Die neuronale Verschaltung in diesem Prozess ist nur wenig verstanden.

Die RBD ist außerdem mit einer Vielzahl von Neurodegenerativen Erkrankungen assoziiert. (Boeve et al., 2013)

Tabelle 2 - Übersicht klinischer Syndrome und histopathologischer Erkrankungen und ihren assoziierten Proteinablagerungen. Im Wesentlichen handelt es sich um neurodegenerative Erkrankungen, die eine Demenz und / oder Parkinson verursachen. Rot dargestellt sind die Syndrome und Störungen, die häufig mit REM-Schlaf-Verhaltensstörungen (RBD) assoziiert sind. Diejenigen, die selten mit RBD assoziiert sind, werden blau dargestellt. Syndrome und Störungen, die mit RBD mindestens einen zugeordneten, überprüften Fall haben, werden kursiv gedruckt. Schwarz gedruckte haben bisher keine gemeldeten Fälle, die mit RBD assoziiert sind. Aus (Boeve, 2010)

<u>Synucleinopathy</u> <i>Lewy body disease (LBD)</i> <i>Incidental LBD</i> <i>Parkinson's disease (PD)</i> <i>PD with dementia (PDD)</i> <i>Dementia with Lewy bodies (DLB)</i> <i>Pure autonomic failure (PAF)</i> <i>Multiple system atrophy (MSA)</i>	<u>Tauopathy</u> Pick's disease Corticobasal degeneration (CBD) <i>Progressive supranuclear palsy (PSP)</i> Argyrophilic grain disease (AGD) Frontotemporal dementia with parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17MAPT) Guadeloupean parkinsonism
<u>Trinucleotide Repeat Disorders</u> Spinocerebellar Atrophy-3 (SCA-3) Huntington's Disease (HD)	<u>TDP-43opathy</u> Frontotemporal lobar degeneration (FTLD) with TDP-43-positive inclusions FTLD with motor neuron disease (FTLD-MND) Hippocampal sclerosis (HS) <i>Amyotrophic lateral sclerosis (ALS)</i> Frontotemporal dementia with parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17PGRN)
<u>Prionopathy</u> Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) Fatal familial insomnia (FFI) Gerstmann-Straussler-Scheinker (GSS)	<u>Amyloidopathy</u> <i>Alzheimer's disease (AD)</i>

Insbesondere mit Morbus Parkinson (PD), Demenz vom Lewy-Körper Typ (DLB), Multisystem Atrophie (MSA), PAF und anderen Störungen die mit Lewy-Körper in Verbindung stehen. Lewy-Körper bestehen u.a. aus Alpha-Synuklein. Alpha-Synuklein ist ein Protein, das auch im gesunden Gehirn vorkommt. Allerdings kommt es bei PD-, MSA-, DLB- Patienten durch Fehlfaltung zur Ablagerung von Alpha-Synuklein mit gestörter Struktur. (Spillantini et al., 1998), (Dickson et al., 1999), (Arai et al., 2000) Diese Erkrankungen gehören somit zu den Synukleinopathien. Innerhalb der neurodegenerativen Erkrankungen ist RBD am häufigsten mit Synukleinopathien assoziiert und seltener mit anderen wie beispielsweise den Tauopathien. Tabelle 2 zeigt eine Übersicht von Erkrankungen die mit RBD in Verbindung stehen. Hierbei sind Erkrankungen rot gekennzeichnet, die häufig in Assoziation mit RBD stehen. Blau gekennzeichnete Erkrankungen sind eher selten und bei schwarz gedruckten Erkrankungen, gab es bisher keine gemeldeten Fälle, die für eine RBD Assoziation sprechen.

1.1.5 Diagnostik

Für die Diagnostik der REM-Schlaf-Verhaltensstörung ist sowohl eine (Fremd-) Anamnese als auch eine Polysomnographie (PSG) im Schlaflabor mit standardisierten Ableitungen nötig. Diese sollte inklusive einer synchronisierten Video-Audiometrie erfolgen. Als Screening Untersuchung kann ein Fragebogen, wie der REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire, kurz RBDSQ verwendet werden. (Stiasny-Kolster et al., 2007b) (siehe Tabelle 3)

Im Detail kann anhand der diagnostischen Kriterien der „International Classification of Sleep Disorders“ die Diagnose letztendlich mittels PSG sichergestellt werden.

Für die REM-Schlaf-Verhaltensstörung werden die Kriterien nach der ICDS-2 (American Academy of Sleep Medicine, 2005) wie folgt definiert:

- 1) REM-Schlaf ohne Muskelatonie (RWA) in der PSG
- 2) Mindestens eines der folgenden Kriterien: a) Selbst- oder fremdverletzendes Verhalten im Schlaf, Schlafunterbrechung und/oder b) ungewöhnliches Verhalten im REM Schlaf in der Videometrie
- 3) Kein Nachweis von epilepsietypischer Aktivität im REM Schlaf
- 4) Die Schlafstörung kann durch keine andere Erkrankung erklärt werden.

Der Vollständigkeit halber wird an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass kürzlich die 3. Fassung der Internationalen Klassifikation für Schlafstörungen (ICSD-3, 12/2014) erschienen ist. Da die Patienten retrospektiv untersucht wurden, wurde ihre Diagnose jedoch anhand der bisher gültigen ICSD-2 gestellt, auf die in dieser Arbeit Bezug genommen wird.

Grundsätzlich gilt, dass das polysomnographische Merkmal der REM-Schlaf-Verhaltensstörung eine Erhöhung des EMG-Tonus während des REM-Schlafs ist. Die PSG-Eigenschaften der RBD nach ICSD-2 (American Academy of Sleep Medicine, 2007) sind als anhaltende Muskelaktivität (tonische Aktivität) im REM-Schlaf wie folgt definiert: Es zeigen mindestens 50% einer REM-Schlafepoche eine Kinn-EMG-Aktivität auf, die über der minimalen Amplitude im NREM-Schlaf liegt.

Außerdem treten „exzessive“ transiente Muskelaktivitäten (phasische Aktivitäten) im REM-Schlaf auf, die wie folgt definiert sind: Innerhalb von 30 Sekunden REM-Schlaf, unterteilt in 10 Epochen à 3 Sekunden, müssen mindestens 50% der Mini-Epochen (d.h. mindestens 5 Epochen) eine transiente Muskelaktivität aufweisen. Bei RBD Patienten hat die exzessive transiente Muskelaktivität eine Dauer von 0,1-5,0 Sekunden mit einer Amplitude, die mindestens viermal so hoch ist wie die Ausgangs-EMG-Aktivität (background). (American Academy of Sleep Medicine, 2007)

1.1.6 Aktuelle Studienlage

Das Risiko für Patienten mit idiopathischer RBD eine neurodegenerative Erkrankung zu entwickeln, wurde u.a. 2009 von Postuma und Mitarbeitern genauer quantifiziert. Hierbei kamen 113 Patienten zu Langzeit Folgeuntersuchungen. Die Mehrzahl der Patienten entwickelten eine Parkinson-Krankheit (PD) und eine Demenz vom Lewy-Körper Typ (DLB). Das 5 Jahres Risiko konnte so auf 17,7%, das 10 Jahres Risiko auf 40,6% und das 12 Jahres Risiko auf 52,4% geschätzt werden. (Postuma und Gagnon, 2009) Eine Langzeitstudie von 2013 hat gezeigt, dass idiopathische RBD Patienten sogar ein Risiko von **81%** aufweisen an einer neurodegenerativen Erkrankung zu erkranken. 21 der 26 nachuntersuchten Patienten entwickelten eine PD (n=13), DLB (n=3), Demenz nicht weiter Spezifiziert (n=1), MSA (n=2), Alzheimer-Krankheit plus LBD (n=2) (3 Studienausscheider) Das Durchschnittsalter (\pm Standardabweichung) der RBD Erkrankung lag bei $57,7 \pm 7,7$ Jahren. Das Durchschnittsalter bei Beginn der neurodegenerativen Erkrankung bei $71,9 \pm 6,6$ Jahren (Schenck et al., 2013b)

Diese und viele andere Studien unterstreichen, die Wertigkeit der RBD-Forschung. Insbesondere das frühe Erkennen von prämotorischen Stadien der Parkinson Krankheit bei RBD Patienten als prodromales Stadium wäre wünschenswert. Weitere Studien sind notwendig um die Früherkennung der RBD zu verbessern und zu vereinfachen, sowie mögliche Behandlungsoptionen zu finden, die dann das Auftreten von neurodegenerativen Erkrankungen verhindern oder prolongieren.

Bislang wurden u.a. Screening Tests entwickelt, die zur Identifikation von RBD-Risikopatienten in der Allgemeinbevölkerung verwendet werden können. Solche Screening Fragebögen wurden u.a. von Stiasny-Kolster (siehe Tabelle 3) und Postuma entwickelt und validiert. 13 Fragen von Stiasny-Kolster bzw. 1 Frage von Postuma können Hinweise auf das Vorliegen einer RBD liefern. (Stiasny-Kolster et al., 2007b), (Postuma et al., 2012a)

Tabelle 3 - REM Sleep Behavior Disorder Questionnaire (RBDSQ) nach (Stiasny-Kolster et al., 2007b), CUT-OFF 5 Punkte, Kontrolle gegen andere Schlafstörungen zeigt eine Sensitivität = 0,96 und Spezifität = 0,56 bei einem $P < 0,0001$; in der Kontrolle gegenüber Allgemeinbevölkerung eine Sensitivität = 0,96 und Spezifität = 0,92 bei einem $P < 0,0005$

German

1. Ich habe teilweise sehr lebhaft Träume.
2. Meine Träume haben des öfteren aggressiven oder aktionsgeladenen Inhalt.
3. Die Traum Inhalte stimmen meist mit meinem nächtlichen Verhalten überein.
4. Mir ist bekannt, dass ich meine Arme oder Beine im Schlaf bewege.
5. Es ist dabei vorgekommen, dass ich meinen Partner oder mich selbst (beinahe) verletzt habe.
6. Bei mir treten oder traten während des Träumens folgende Erscheinungen auf:
 - 6.1. laut Sprechen, Schreien, Schimpfen, Lachen
 - 6.2. plötzliche Bewegungen der Gliedmaßen, „Kämpfen“
 - 6.3. Gesten, Bewegungsabläufe, die im Schlaf sinnlos sind wie z.B. winken, salutieren, Mücken verscheuchen, Stürze aus dem Bett
 - 6.4. um das Bett herum umgefallene Gegenstände wie z.B. Nachttischlampe, Buch, Brille
7. Es kommt vor, dass ich durch meine eigenen Bewegungen wach werde.
8. Nach dem Erwachen kann ich mich an den Inhalt meiner Träume meist gut erinnern.
9. Mein Schlaf ist häufiger gestört.
10. Bei mir liegt/lag eine Erkrankung des Nervensystems vor (z.B. Schlaganfall, Gehirnerschütterung, Parkinson, RLS, Narkolepsie, Depression, Epilepsie, entzündliche Erkrankung des Gehirns), welche?

Weitere Studien und Tests haben gezeigt, dass es bei Teilen der RBD-Patienten zu funktionellen Symptomen wie Hyposmie, kognitiven Beeinträchtigungen und Veränderungen des autonomen Nervensystems kommt. Riechstörungen bei RBD Patienten sind häufig. Mit Hilfe eines Riechtests mit standardisierten „Sniffin“ Sticks“ konnte gezeigt werden, dass RBD Patienten eine signifikant höhere Riechschwelle (97%), ein gestörtes Identifikationsvermögen (63%) und ein geringeres Diskriminationsvermögen (63%) haben. Bei 5 von 30 Patienten zeigten sich Anzeichen für eine Parkinson Erkrankung. (Stiasny-Kolster et al., 2005), (Fantini et al., 2005b) Riechstörungen können somit ein frühes, nicht-motorisches Zeichen einer neurodegenerativen Erkrankung, einschließlich der Narkolepsie und RBD sein. Die Mehrheit der Narkolepsie Patienten hat ebenfalls

eine RBD, jedoch scheint die Pathophysiologie der Riechstörungen in beiden Erkrankungen unterschiedlich zu sein. (Stiasny-Kolster et al., 2007a) Weitere Forschung ist notwendig.

Weitere Studien zur Entstehung von Parkinson befassen sich mit Ghrelin. Ghrelin (Akronym, engl. Growth Hormone Release Inducing) ist ein Peptidhormon des Magens, das unterschiedlich Aufgaben in unserem Körper übernimmt. Es kann u.a. zur Appetitanregung und damit zur Nahrungsaufnahme führen. Darüber hinaus kann es das Immunsystem modulieren. Bei der Parkinson-Krankheit kommt es zum Absterben der dopaminergen Neurone im Mittelhirn. In Tiermodellen konnten 2009 Forscher der Yale University School of Medicine nachweisen, dass das Peptidhormon Ghrelin diese Nervenzellen schützen kann. (Andrews et al., 2009) Es zeigte sich, dass Schlafentzug die chemische Konzentration von Ghrelin in gesunden Kontrollen erhöht. (Spiegel et al., 2004) Eine weitere Studie untersuchte nüchtern und postprandiale Ghrelin Serumkonzentrationen bei Parkinson und iRBD Patienten sowie Kontrollpersonen. Es konnte gezeigt werden, dass beide Patientengruppen einen verminderten Anstieg der postprandialen Ghrelinkonzentration hatten. (Unger et al., 2011)

Aus diesen Studien lässt sich die Frage ableiten, ob 1. Schlafentzug vor Parkinson schützt und 2. ob es ggf. andere Möglichkeiten gibt die Ghrelin Konzentration im Gehirn zu erhöhen, um so eine neuroprotektive Therapie zu entwickeln.

1.1.7 Therapie

Vorab muss angeführt werden, dass es bis dato nur sehr wenige randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Studien zur Therapie der RBD gibt. Die bisherige Therapie ist rein symptomatisch und wird erst empfohlen, wenn ein signifikantes Verletzungsrisiko besteht oder es zu schweren Schlafunterbrechungen des Patienten oder dessen Bettpartner/in kommt.

In zwei großen Kohorten-Studien konnte allerdings gezeigt werden, dass eine Therapie mit 0,5 - 2 mg Clonazepam sehr effektiv ist und gleichzeitig gut toleriert wird. (Olson et al., 2000a), (Schenck et al., 1993)

Clonazepam ist ein Arzneistoff aus der Gruppe der Benzodiazepine und wird u.a. zur Behandlung von Krampfanfällen eingesetzt. Durch die Einnahme vor dem Schlafengehen können die nächtlichen Verhaltensweisen gut unterdrückt werden. Clonazepam reduziert die phasische Muskelaktivität im REM-Schlaf bei RBD Patienten, stellt jedoch keine Atonie der Muskulatur im REM-Schlaf wieder her. Nebenwirkungen können Ta-

gesmüdigkeit, kognitive Beeinträchtigung und eine Verschlechterung einer obstruktiven Schlafapnoe sein. (Gagnon et al., 2006) Trotz der Tatsache, dass ca. 10% der Patienten auf die Therapie mit Clonazepam nicht ansprechen, ist es bislang Mittel der ersten Wahl. (Olson et al., 2000a), (Schenck et al., 1993) Auch nach jahrelanger Clonazepam-Einnahme treten nur selten Toleranzentwicklung oder Wirkungsverlust ein. Die S3 Leitlinie empfiehlt eine Dosierung zwischen 0,25 bis 2 mg Clonazepam. (DGSM et al., 2009)

Auch der Einsatz von Melatonin hilft einigen Patienten, da es die Muskelatonie im REM-Schlaf wiederherstellen soll. (Kunz und Mahlberg, 2010a), (Boeve et al., 2003), (Kunz und Bes, 1999)

Kunz konnte in einer randomisierten, doppelblind, Placebo-kontrollierten Studie mit Cross-Over-Design zeigen, dass die tägliche Einnahme von 3 mg Melatonin zu einer signifikanten Reduktion der 30-Sekunden-Epochen ohne Muskelatonie im REM-Schlaf führt. (39% versus 27%, $P = 0,012$) (Kunz und Mahlberg, 2010a)

Fraglich bleibt der Einsatz von Acetylcholinesterase-Inhibitoren, da die Untersuchungsergebnisse hierzu kontrovers ausfallen. Der Einsatz von Pramipexol, ein Dopaminagonist, wurde in einer Fallstudie mit 10 Patienten mit iRBD erfolgreich eingesetzt. Hierunter kam es zu 90% Besserung. Zusätzlich wurde in Fallberichten eine Besserung durch Carbamazepin, Donepezil, L-DOPA, Imipramin und Clonidin gezeigt. Aufgrund der kleinen Patientengruppen, sowie Mängel in der Methodik der Studien, bleibt das am besten untersuchte Medikament, Clonazepam Mittel der ersten Wahl. Alternativ kann bei Patienten mit starken Nebenwirkungen Melatonin eingesetzt werden. (DGSM et al., 2009), (Gagnon et al., 2006)

Darüber hinaus müssen auslösende Medikamente, insbesondere selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) abgesetzt werden. (Onofrij et al., 2003), (Winkelman und James, 2004)

Allgemeine Maßnahmen wie getrenntes Schlafen, das Tragen eines Sturzhelmes, o.ä. können ergriffen werden, um so Verletzungen vorzubeugen.

1.2 Schlaf und Schlafstadien

Das Wort „Schlaf“ hat seinen Ursprung im Altgermanischen. (gotisch „sleps“ und alt- und mittelhochdeutsch „slaf“) „Schlafen“ bedeutet ursprünglich in etwa „schlapp wer-

den.“ (Borbély, 1984) Dies beschreibt sehr einleuchtend, den Zustand in den ein Gesunder annähernd jede Nacht kommt.

Normaler Schlaf ist erholsamer Schlaf. Hierfür ist eine ausreichende Dauer zunächst einmal nötig. Die meisten Menschen schlafen zwischen sieben und neun Stunden, wobei es große individuelle Unterschiede gibt.

Der Mensch verbringt somit ca. ein Drittel seines Lebens mit Schlaf. (Ohayon, 2011)

1.2.1 Einteilung der Schlafstadien

Die systematische Einteilung der Schlafstadien wurde von Rechtschaffen & Kales (R&K) 1968 entwickelt. Sie beruht auf Parametern, die durch ein EEG, EOG und EMG erfasst wurden. Ihr Manual wurde über ca. 40 Jahre hinweg als internationaler Standard zur Aufzeichnung und zur Auswertung des Schlafes verwendet. (Rechtschaffen und Kales, 1968) 2007 veröffentlichte die American Academy of Sleep Medicine (AASM) im Zuge der Fortschritte in der Schlafforschung ein neues Manual. Zur Vereinfachung der Nomenklatur werden die Schlafstadien wie folgt definiert: als Stadium W (Wach), Stadium N1 (NREM 1), Stadium N2 (NREM 2), Stadium N3 (NREM 3), Stadium R (REM). Die von R&K definierten Schlafstadien 3 und 4 sind nun als Stadium N3 zusammengefasst und repräsentieren den Tiefschlaf. (American Academy of Sleep Medicine, 2007) 2012 erschien eine neue Version der Auswertekriterien für Polysomnographien der AASM. Diese wurde in dieser Arbeit jedoch nicht verwendet, da sie nach Beginn der Arbeit publiziert wurde und PSG Aufzeichnungen z.T. früher aufgezeichnet wurden. Neu ist eine extra Regel für RWA.

1.2.1.1 Schlafstadien zur Auswertung der PSG nach AASM

Normaler Schlaf wird, wie oben beschrieben, in drei NREM (Non Rapid Eye Movement) und eine REM (Rapid Eye Movement) Schlafphasen unterteilt.

Das Stadium W („Wach“) ist charakterisiert durch eine sinusförmige Alpha-Aktivität (8 - 13 Hz) im EEG bei geschlossenen Augen und im entspannten Zustand. Bei geöffneten Augen besteht eine Aktivität mit niedriger Amplitude v.a. im Beta-Bereich (14 - 30 Hz). Das EMG zeigt eine variable Amplitude, die gewöhnlich höher ist als in den Schlafstadien.

Stadium N1 tritt am häufigsten im Wach-Schlaf-Übergang auf und zeichnet sich durch eine niedrige Amplitude und gemischte Frequenzen aus. Insbesondere mit Thetawellen (4 – 7 Hz). Der Muskeltonus wird reduziert und liegt normalerweise unter dem des entspannten Wachseins. Es kann zu sog. langsamen Augenbewegungen (SEM) kommen.

Im Stadium N2 treten weiterhin Thetawellen auf, hinzu kommen typischerweise K-Komplexe und Schlafspindeln. K-Komplexe sind biphasisch und haben eine hohe Amplitude. Sie haben eine gut abgrenzbare negative Welle mit darauffolgender positiver Komponente. (Dauer $\geq 0,5$ s). Schlafspindeln sind eine Abfolge von abgrenzbaren Wellen mit einer Frequenz zwischen 11-16 Hz und einer Dauer von $\geq 0,5$ s. Das EOG zeigt im Stadium N2 gewöhnlich keine Augenbewegungen, das EMG weist meist eine variable Amplitude auf, die gewöhnlich niedrig ist.

Das Stadium N3 - respektive der Tiefschlaf ist definiert durch langsame Wellenaktivität. Die Delta-Wellen (0,5 – 2 Hz) müssen in diesem Stadium einen Anteil von mehr als 20% - 50% innerhalb einer Epoche (30 sec) ausmachen. Ab einem Anteil von über 50% Delta-Wellen pro 30-Sec-Epoche spricht man vom Stadium N4. Wie oben erwähnt, wurde der Einfachheit halber Stadium 3 und 4 zu Stadium N3 (Tiefschlaf) zusammengefasst. Schlafspindeln können in N3 andauern. Normalerweise zeigt das EOG keine Augenbewegungen. Das EMG weist eine Muskelaktivität auf, die i.d.R. niedriger ist, als im Schlafstadium N2 und gelegentlich so niedrig wie im Schlafstadium R (REM). Die Weckschwelle ist im Tiefschlaf am höchsten.

Das Stadium R (REM-Schlaf) ist charakterisiert durch niedrige Amplituden mit gemischten Frequenzen im EEG. Speziell kann es hier sog. Sägezahnwellen geben, die mit einer Frequenz von 2 - 6 Hz einer Abfolge schneller Augenbewegungen vorausgeht. Hinzu kommt gewöhnlich die maximale Reduktion des EMG-Tonus. Ein wesentliches Merkmal der RBD hingegen ist der erhöhte EMG-Tonus. Hinzu kommt die gleichzeitig hohe Aktivität der Augenmuskulatur, die zuvor genannten charakteristischen schnellen Augenbewegungen (Rapid Eye Movement), die mittels EOG gemessen werden können. Auch K-Komplexe und Schlafspindel können vorkommen. (American Academy of Sleep Medicine, 2007)

Im REM-Schlaf besteht eine hohe Weckschwelle, trotz ähnlicher EEG-Aktivität wie im Wachzustand, daher kommt auch die Bezeichnung des „paradoxen Schlafes“.

Das Hypnogramm (Schlafprofil) eines gesunden Erwachsenen wird in Abbildung 3 dargestellt. Das Hypnogramm zeigt eine Periode von NREM-Schlaf (Stadium N1, N2 und N3) und einem anschließenden REM-Schlafabschnitt (repräsentiert durch den breiten blauen Balken). Diese Schlafzyklen sind altersabhängig jeweils 70-110 Minuten lang und werden pro Nacht zwischen vier und sieben Mal wiederholt. Die erholsamen Tiefschlafphasen (Stadium N3) treten zu Beginn der Nacht vermehrt auf und nehmen im Verlauf der 2. Nachthälfte ab. Ein Schutzmechanismus des Körpers vor unerwarteten

Schlafunterbrechungen. Gleichzeitig ist festzustellen, dass die Dauer und der Anteil der REM-Schlafphasen im Verlauf der Nacht zunehmen.

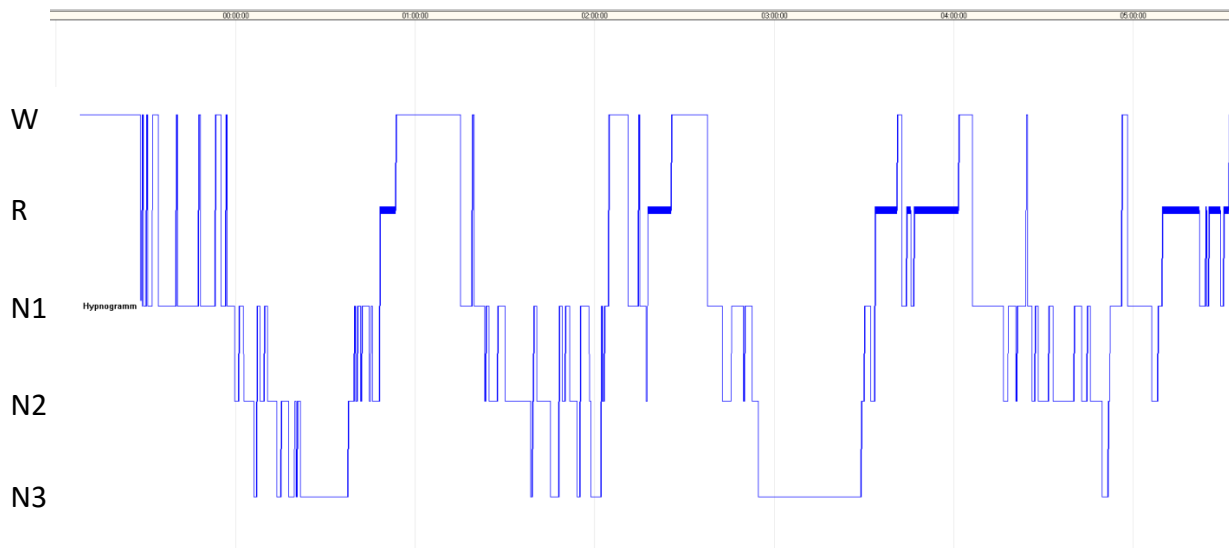


Abbildung 3 - Hypnogramm: Die Abbildung zeigt ein physiologisches Schlafprofil eines Patienten im Schlaflabor Treysa. Auf der Ordinate sind die Schlafstadien nach AASM dargestellt, die Abszisse zeigt den Zeitverlauf der Nacht. Zu erkennen ist, dass die Tiefschlafphasen (Stadium N3) zu Beginn der Nacht vermehrt auftreten und im Verlauf der Nacht abnehmen. Gleichzeitig ist festzustellen, dass die Dauer und der Anteil der REM-Schlafphasen im Verlauf der Nacht zunehmen.

1.2.1.2 Schlafstadien nach Rechtschaffen und Kales

Die Schlafstadien wurden von Rechtschaffen und Kales (R&K) in die NREM Stadium 1 bis 4 und in das Stadium REM-Schlaf eingeteilt. (Rechtschaffen und Kales, 1968) Der Vollständigkeit halber soll hier auf die historische Nomenklatur hingewiesen werden.

Abbildung 4 zeigt ein idealisiertes Hypnogramm (Schlafprofil) eines jungen Erwachsenen. Der Leichtschlaf entspricht dem Stadium 1 und 2, der Tiefschlaf den Stadien 3 und 4 nach R&K und wird auf der Ordinate abgebildet. Auf der Abszisse ist die Schlafdauer in Stunden aufgetragen. Deutlich zu erkennen ist, dass der REM-Schlaf in der zweiten Nachthälfte zunimmt. Die Tiefschlafphasen (Stadium 3 und 4) bereits zu Beginn der Nacht am längsten sind und im Laufe der Nacht abnehmen.

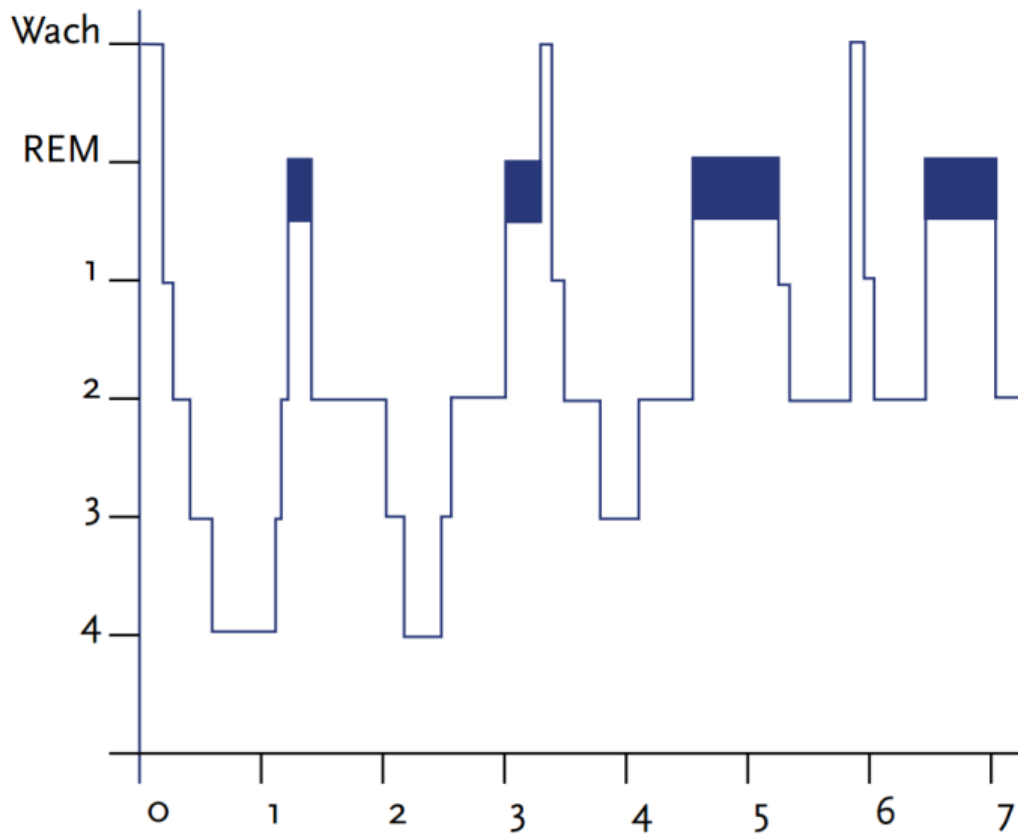


Abbildung 4 - idealisiertes Schlafprofil eines jungen Erwachsenen, Ordinate entspricht den Schlafstadien nach R&K, die Abszisse bildet die Zeit in Stunden ab. (nach Gesundheitsbericht des Bundes, RKI, 2005) (Penzel, 2005)

Die RBD beschränkt sich als sog. REM-Parasomnie v.a. auf die REM-Schlafphasen. Die Abgrenzung zu den NREM-Parasomnien (Schlafwandeln, Pavor nocturnus) ist jedoch nicht so trivial, wie diese Aussage es vermuten lässt. Siehe im Folgenden.

1.3 Differenzialdiagnosen der RBD

Es gibt selbstverständlich eine große Anzahl von Differenzialdiagnosen zu der REM-Schlaf-Verhaltensstörung. Als eine wichtige Differenzialdiagnose muss die RBD von nächtlichen Epilepsien in der PSG abgegrenzt werden. Hierfür wird das EEG verwendet.

Weiterhin werden nach der internationalen Klassifikation der Schlafstörungen (ICSD-2, 2005) 8 Gruppen unterschieden. Dazu gehören 1. Insomnien, 2. schlafbezogene Atmungsstörungen (z.B. Schlafapnoe), 3. Hypersomnie zentralen Ursprungs, 4. Zirkadiane Schlaf-Wach-Rhythmusstörungen (z.B. durch Schichtarbeit), 5. Parasomnien [hier sind NREM Parasomnien (z.B. Schlafwandeln, Nachtangst) von REM Parasomnien zu unterscheiden (z.B. RBD)], 6. schlafbezogene Bewegungsstörungen (z.B. Restless-Legs-Syndrom, Bruxismus), 7. isolierte Symptome, Normvarianten und ungeklärte Probleme und 8. Sonstige Schlafstörungen (z.B. umweltbedingte Schlafstörung). In Summe werden ca. 88 Schlafstörungen unterschieden. (American Academy of Sleep Medicine, 2005) Wir haben uns erlaubt, eine für die vorliegende Arbeit, relevante Auswahl von Erkrankungen zu treffen. Diese werden nachkommend kurz erläutert. Im Ergebnisteil (Kapitel 4) wird dann die Abgrenzbarkeit mittels der automatischen Analyse (SMI & LMI) der RBD gegenüber den jeweiligen Differenzialdiagnosen beschrieben und die Gruppenvergleiche dargestellt.

1.3.1 RLS

Das Restless-Legs-Syndrom (RLS), bzw. das „Syndrom der ruhelosen Beine“, wurde 1945 von dem schwedischen Neurologen Karl-Axel Ekbom ausführlich beschrieben. (Ekbom, 1945) Die Prävalenz vom RLS wird in der Allgemeinbevölkerung auf ca. 10% geschätzt und gehört somit zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen. Frauen sind in etwa doppelt so häufig betroffen wie Männer. Der Schweregrad der Erkrankung kann jedoch stark variieren. (Rothdach et al., 2000), (Berger, 2004) Die Patienten berichten von unangenehmen Missempfindungen in den Beinen, die mit einem Bewegungsdrang einhergehen. Beides kommt verstärkt in Ruhe und am Abend vor und bessert sich bei Bewegung. (Allen et al., 2003) Nur 25% der Patienten werden korrekt diagnostiziert. (Hening et al., 2004)

Man unterscheidet zwischen der idiopathisch Form und der symptomatischen (sekundären) Form des RLS.

Die idiopathische Form der Krankheit hat eine genetische Prädisposition. In mehr als 50% der Fälle besteht eine familiäre Form des RLS. Es handelt sich um eine polygene Erkrankung, bei der bisher mehrere Loci auf unterschiedlichen Chromosomen beschrieben wurden (MEIS1, BTBD9, MAP2K5/SCOR1, PTPRD und TOX3). (Winkelmann et al., 2007), (Winkelmann, 2008), (Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), 2012)

Die symptomatische Form tritt z.B. in Folge einer Niereninsuffizienz (ca. 20 - 50% der Dialyse-Patienten sind betroffen) (Winkelman et al., 1996), (Kavanagh et al., 2004), bei einer Eisenmangelanämie (ca. 60% der Betroffenen) (Akyol et al., 2003) oder im Rahmen einer Schwangerschaft (ca. 30% im letzten Schwangerschaftsdrittel) auf. (Lee et al., 2001) Auch zeigt sich eine gehäufte Assoziation mit einer Polyneuropathie. Bei Einnahme von bestimmten Medikamenten, wie beispielsweise Neuroleptika, Antidepressiva oder Metoclopramid ist ebenfalls eine Assoziation beschrieben.

Ein sekundäres RLS kann wieder vergehen, wenn die Ursache „behoben“ wurde, z.B. nach Ende der Schwangerschaft, oder durch entsprechende Eisensubstitution, etc.

Die Diagnose eines Restless-Legs-Syndroms wird anhand der sogenannten „essentiellen Kriterien“ von 2003 gestellt. (Allen et al., 2003) (siehe hierzu Tabelle 4) Diese setzten sich aus vier Minimalkriterien, die obligat erfüllt sein müssen, sowie „unterstützenden Kriterien“, die fakultativ auftreten, zusammen. Hierzu gehören ein positives Ansprechen auf eine dopaminerge Therapie im sogenannten L-Dopa Test (Stiasny-Kolster et al., 2006), eine positive Familienanamnese und periodische Beinbewegungen im Schlaf (PLMS) und in nächtlichen Wachphasen (PLMW). (siehe unten) (Allen et al., 2003).

Tabelle 4: Essentielle Kriterien zur Diagnose eines RLS (nach Allen et al. 2003)

Minimalkriterien:

1. Bewegungsdrang der Beine (ggf. auch der Arme), typischerweise mit unangenehmen Missempfindungen der betroffenen Extremität(en)
2. Beginn bzw. Verstärkung während Ruhesituationen
3. Teilweise oder vollständige Besserung der Beschwerden durch Bewegung
4. Zunahme der Beschwerden am Abend oder in der Nacht

Unterstützende Kriterien:

1. Ansprechen auf eine dopaminerge Behandlung („L-DOPA Test“)
2. Positive Familienanamnese (mindestens ein Verwandter 1. Grades betroffen)
3. Periodische Beinbewegungen (PLM) im Schlaf (PLMS) und im Wachen (PLMW)

Assoziierte Merkmale:

1. Klinischer Verlauf: gewöhnlich chronisch-progredient, manchmal Remissionen über Wochen oder Monate möglich, Beginn meist mittleres bis höheres Lebensalter, jedoch in jedem Alter möglich
2. Unauffälliger neurologischer Befund
3. Schlafstörungen

Zum Ausschluss eines sekundären RLS sollten, laut aktueller S1-Leitlinie (2012), laborchemisch Ferritin zur Bestimmung der Eisenspeicher und die Nierenretentionsparameter bestimmt werden. Da eine Hyper- und Hypothyreose häufig mit RLS assoziiert ist, sollten bei bekannter Erkrankung ebenfalls TSH und ggf. die Schilddrüsenhormone bestimmt werden.

In einer Polysomnographie (PSG) kann die Ausprägung der Schlafstörung beurteilt und von anderen Erkrankungen abgegrenzt werden. Der Nachweis von o.g. periodischen Beinbewegungen im Schlaf (PLMS) trägt hierzu bei, ist jedoch nicht spezifisch, da sie auch ohne RLS auftreten können. (z.B. bei Schlafapnoesyndrom, RBD, Narkolepsie) Dessen ungeachtet treten sie bei ca. 80% der RLS Patienten auf.

PLMS sind plötzliche Bewegungen oder Zuckungen der Beine, die alle 5 - 90 Sekunden auftreten und nur 0,5 bis 10 Sekunden lang sind. Teilweise erwachen Patienten an solchen Bewegungen, was die Schlafarchitektur stört. (American Academy of Sleep Medicine, 2007)

Zur Diagnosefindung eines RLS kann der „L-DOPA Test“ entscheidende Informationen liefern und zählt deshalb zu den unterstützenden Kriterien der Internationalen RLS Studiengruppe (IRLSSG). Hierbei werden Patienten mit V.a. ein RLS, 100/25 mg Levodopa/Benserazid verabreicht und über zwei Stunden nachbeobachtet. Vor und im 15-Minuten-Takt bewertet der Patient nach Einnahme der dopaminergen Therapie die Schwere seiner Symptome auf einer visuellen Analogskala. 1. „Symptome in den Beinen“ und 2. „Drang, die Beine zu bewegen.“ Eine Verbesserung der Symptome um 50% und mehr, werden als positives Testergebnis gewertet. Stiasny-Kolster konnte eine Sensitivität von 88%, sowie eine Spezifität von 100% des L-DOPA-Tests validieren. (Stiasny-Kolster et al., 2006)

Der Verlauf ist initial intermittierend, i.d.R. aber progredient. Die Erstvorstellung der Patienten erfolgt meist im mittleren oder höheren Lebensalter, bei der erblichen Form bereits früher, oder aber erstmalig bzw. verstärkt in der Schwangerschaft.

Die Therapie des RLS erfolgt in Abhängigkeit des Schweregrades und des Leidensdruck des Patienten. Anamnestisch ist zu klären, ob Medikamente eingenommen werden, die ein RLS auslösen können. (siehe Tabelle 5) Diese sind wenn möglich abzusetzen. Andere Ursachen einer sekundären RLS (s.o.) sollten behandelt werden (z.B. Eisensubstitution bei Eisenmangelanämie).

Tabelle 5 – Medikamente und Substanzen, die ein RLS auslösen oder verschlechtern können (Auswahl), mod. nach Trenkwalder (Trenkwalder et al., 2008)

Mirtazapin	Lithium
Fluoxetin	Methsuximid
Sertralin	Östrogen
Paroxetin	Citalopram
Haloperidol	Olanzapin
L-Thyroxin	Quetiapin
Minanserlin	Risperidon
	Simvastatin
Koffein	Saccharine

Mittel der ersten Wahl bei einer leichten Form ist eine Kombination aus Levodopa und Benserazid (Restex®, Madopar®). Die Behandlung ist rein symptomatisch. Dopaminagonisten mit langer Halbwertszeit sind für die Behandlung schwerer bzw. täglicher Beschwerden inzwischen Goldstandard. Zu den zugelassenen nonergolinen (nicht vom Mutterkornalkaloiden abgeleitete Formen) Dopaminagonisten zählen Ropinirol (Adartrel® bzw. Requip®) und Pramipexol (Sifrol® bzw. Mirapexin®), sowie Rotigotin (Neupro®-Pflaster). Opioide wie Tilidin oder Oxycodon, können bei Nicht-Ansprechen oder schwersten Formen verabreicht werden, stellen jedoch, bei fehlenden Schmerzen, einen „Off-Label-Use“ dar. (Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), 2012)

1.3.2 OSAS

Die Prävalenz der klinisch relevanten obstruktiven Schlafapnoe des Erwachsenen wird in der Allgemeinbevölkerung mit ca. 3 - 7% bei Männern und 2 - 5 % bei Frauen angegeben. (Lam et al., 2010)

Prädisponierende und auslösende Faktoren sind insbesondere Adipositas (größter Risikofaktor), BMI, Geschlecht (Männer sind 2- bis 4-mal so häufig betroffen), Menopause (1,2% vs. 2,7%), Alter (Maximum bei 55 Jahren) und kraniofaziale anatomische Besonderheiten. Andere Faktoren sind Alkohol, Rauchen, Schwangerschaft, vorbestehende Erkrankungen wie Rheuma, Hypothyreose oder das polyzystische Ovarialsyndrom. Auch wenn bisher keine Gene bekannt sind, die eine Schlafapnoe auslösen, so ist das Risiko für Verwandte ersten Grades von Erkrankten ca. zweifach erhöht. (Lurie, 2011), (DGSM et al., 2009)

Obstruktive Schlafapnoe (OSA) bedeutet in etwa „Atemstillstand im Schlaf durch einen Verschluss“ der oberen Atemwege. Dieser vorübergehende Verschluss der Atemwege wiederholt sich im Schlaf und kann entweder komplett oder teilweise sein und charakterisiert die OSA. Hierdurch kann es, je nach Ausprägung, zu einer Atemflusslimitierung bis hin zu einem völligen Atemstillstand kommen.

Definitionsgemäß wird eine Apnoe als Unterbrechung der Atmung für mindestens 10 Sekunden mit Abnahme der Atemflussamplitude um mehr als 90% des Ausgangswertes festgelegt. Eine Hypopnoe, als ein inkompletter Verschluss der Atemwege wird ebenfalls mit einer Reduktion der Atmungskurve um mehr als 50% und $< 90\%$ für mindestens 10 Sekunden definiert.

Zusätzlich klassifiziert man die Apnoe in eine zentrale oder obstruktive Form. Kommt es gleichzeitig zu o.g. respiratorischen Ereignissen zu Atmungsanstrengungen (Effort) in Form von Thorax und Abdomen Atmungsbewegungen wird die Form der Apnoe als obstruktiv gewertet. Fehlen Atmungsanstrengungen wird es als zentrale Apnoe gewertet. Gemischte Apnoen haben im ersten Teil keine Atmungsanstrengungen gefolgt von Wiederaufnahme der Atmungsanstrengungen. (anfänglich zentraler Anteil gefolgt von einem obstruktiven Anteil) (American Academy of Sleep Medicine, 2007)

Zur besseren Quantifizierung und zur Diagnosestellung wird nach ICSD-2 der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) bestimmt. Er gibt die Anzahl der Apnoen und Hypopnoen pro Stunde Schlafzeit an. Eine obstruktive Schlafapnoe wird diagnostiziert, wenn entweder ein $AHI > 15/h$ Schlafzeit oder ein $AHI \geq 5/h$ Schlafzeit in Kombination mit typischen

klinischen Symptomen gemessen wird. Vorausgesetzt, dass die Atmungsstörung nicht durch andere Schlafstörungen oder Medikamente und andere Substanzen erklärbar ist. Ein AHI zwischen 15 – 30 wird als mittelgradig, ein AHI > 30 als schwer eingestuft. (DGSM) (DGSM et al., 2009)

Der Atemwegswiderstand und die Atemarbeit wachsen durch die Obstruktion, gleichzeitig fällt die Sauerstoffsättigung im Blut ab, als Hypoxämie bezeichnet, und die Kohlenstoffdioxidkonzentration [CO₂] steigt. Das Ungleichgewicht von Sauerstoff und Kohlenstoffdioxid wird von Chemorezeptoren u.a. im Glomus caroticum detektiert und die Information an das Atemzentrum weitergeleitet. Als Folge des CO₂-Anstiegs (Hyperkapnie) kommt es gewöhnlich zur zentralen Atemantriebssteigerung und Weckreaktionen des Körpers, sogenannte Arousals. Hierbei kommt es nicht zu einem vollständigen Erwachen, sondern zu einem Übergang in ein anderes Schlafstadium. Rezidivierend führt dies zur Fragmentierung des Schlafs, die Schlafarchitektur wird gestört und der Erholungswert reduziert. (Lam et al., 2010), (Lurie, 2011)

Die Symptome des Schlafapnoesyndroms lassen sich in eine Tages- und Nachtsymptomatik untergliedern. Zu den typischen nächtlichen Symptomen gehören Aufschrecken mit kurzzeitiger Atemnot, Schnarchen (95% der Betroffenen), Schwitzen, motorische Unruhe, Palpitationen, Bluthochdruck, Nykturie, Enuresis. Morgendliche Schlaftrunkenheit und Kopfschmerzen sind typisch. Am Tag sind Erschöpfung, Konzentrationsproblemen, Müdigkeit, Schläfrigkeit, Impotenz, Persönlichkeitsveränderungen und depressive Störungen mögliche Symptome. (DGSM et al., 2009)

Die Diagnostik der obstruktiven Schlafapnoe umfasst eine Polysomnographie im Schlaflabor. Zusätzlich werden Tagesschläfrigkeit mittels standardisierten Fragebögen und die Daueraufmerksamkeit mittels Vigilanz Test erfasst.

Zur Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe gibt es verschiedene Möglichkeiten. Ziel ist es jedoch immer nächtliche Hypoxämien zu verhindern. Bei leichten Formen der OSA kann, bei bestehendem Übergewicht, eine Gewichtsreduktion unternommen werden. Zusätzlich kann das Einhalten der Schlafhygiene, eine Alkohol- und Nikotinkarenz, sowie das Meiden sedierender oder relaxierender Medikamente zu einer Besserung der Symptomatik führen. Bei leichten Fällen kann eine Unterkieferprotrusionschiene eine mögliche Therapieoption sein. In den meisten Fällen reicht die „Basistherapie“ jedoch nicht aus, um nächtliche Apnoen und Hypopnoen zu beseitigen.

Die sicherste Methode zur Beseitigung der obstruktiven Schlafapnoe ist eine nächtliche Überdruckatmung in Form einer nCPAP-Beatmung (nasal Continuous Positive Airway Pressure). (DGSM, 2009) Erstmals wurde dies 1981 erfolgreich durchgeführt und beschrieben. (Sullivan et al., 1981) Hierbei wird mit Hilfe eines PAP („Positive Airway Pressure“) Gerätes ein kontinuierlicher Luftstrom erzeugt, der über einen Schlauch und eine angepasste Nasenmaske auf die oberen Atemwege des Patienten übertragen wird. Hierdurch wird die Kollapsneigung des hypotonen Pharynx vermindert und die oberen Atemwege offen gehalten. Überschüssige Luftmengen können durch ein Ventil in der Nähe der Maske entweichen. Über dieses Ventil entweicht auch die Ausatemluft. Jeder Patient benötigt einen individuellen Druck, der im Schlaflabor ermittelt und regelmäßig kontrolliert wird. Gewöhnlich werden bei der nCPAP-Therapie Drücke im Bereich zwischen 5 und 20 cmH₂O appliziert.

Da eine Heilung durch ein nCPAP- Gerät nicht möglich ist, handelt es sich i.d.R. um eine dauerhafte Therapie. Für den Therapieerfolg ist eine gute Compliance des Patienten entscheidend. Wird das CPAP-Gerät regelmäßig verwendet, zeigt sich eine signifikante Besserung in Schläfrigkeit, der Lebensqualität und der kognitiver Fähigkeiten, sowie eine Senkung des kardiovaskulären Risikos. (Giles et al., 2006), (DGSM et al., 2009)

Unfreiwillige Einschlafneigung und Konzentrationsschwächen bringen häufig Probleme am Arbeitsplatz und im Sozialleben mit sich. Hinzu kommt das erhöhte Unfallrisiko, was die Wichtigkeit der richtigen Diagnostik und Therapie der obstruktiven Schlafapnoe unterstreicht.

1.3.3 Somnambulismus und Pavor nocturnus

Somnambulismus (Schlafwandeln) und Pavor nocturnus (Nachtangst, auch Nachtterror oder Schlafterror genannt) gehören nach der „International Classification of Sleep Disorders“, (ICSD-2, 2005) ebenfalls, wie die REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD), zu den Parasomnien. Diese Parasomnien unterscheiden sich von der RBD. Sie sind Non-REM assoziiert, wohingegen die RBD REM-Schlaf assoziiert ist. (Vgl. hierzu Kapitel 1.2.1 Einteilung der Schlafstadien)

Pavor nocturnus und Somnambulismus treten meist gemeinsam auf, weshalb sie in unserer Arbeit auch als eine differenzialdiagnostische Gruppe zusammen untersucht werden. (siehe Kapitel 3.1 Patienten).

1.3.3.1 Pavor nocturnus

Bei der Nachtangst kommt es zum partiellen Erwachen aus dem Tiefschlaf (siehe Kapitel 1.2 Schlaf und Schlafstadien) heraus mit einem Schrei und vegetativen Symptomen. Beispielsweise treten Tachykardien, Tachypnoen, Hautrötung und Angstzuständen auf. Zusätzlich können unverständliche Vokalisationen, Aufsetzten im Bett, Bewegungen der Arme und plötzliches Aufspringen vorkommen. Diese Zustände können Minuten lang anhalten und werden nicht erinnert. In der Regel sind auch die Traum inhalte nicht erinnerbar. Die Erkrankung kommt familiär gehäuft vor, insbesondere tritt sie im Kleinkindesalter auf, ca. 17% der unter 10 Jahre alten Kinder sind betroffen. Selten kann die Erkrankung bis ins Erwachsenenalter bestehen bleiben. Eine Assoziation mit Schlafwandeln ist häufig. (DGSM et al., 2009) Die Behandlungsempfehlungen entsprechen im Wesentlichen denen des Somnambulismus (siehe im Folgenden).

1.3.3.2 Somnambulismus

Schlafwandeln tritt bei bis zu 30% aller Kinder im Alter zwischen 4 und 6 Jahren, bei 17% der Kinder in der Pubertät, im Erwachsenenalter bis zu 4% (Howell, 2012), (DGSM et al., 2009)

Bei voll ausgebildetem Somnambulismus wird das Bett nach einem Arousal meist aus dem Tiefschlaf heraus verlassen. Weitere diagnostische Kriterien nach der ICD-10 (2005) sind das Herumgehen während des Schlafs mit einem veränderten Bewusstseinszustand oder beeinträchtigtem Urteilsvermögen. Das Verhalten ist oft zielgerichtet, die Motorik vergrößert, das Reaktionsvermögen herabgesetzt. Meist ist es schwierig, die Person aufzuwecken, hinzu kommt Desorientiertheit nach dem Aufwecken aus einer Episode. Die Patienten haben für die Episode gewöhnlich eine Amnesie.

Schlafwandler haben während einer Episode die Augen geöffnet, der Blick ist glasig. Dieses klinische Phänomen lässt eine Abgrenzung zu REM-Parasomnien zu (geschlossene Augen). Traum inhalte können von ca. zwei Drittel der Schlafwandler gelegentlich erinnert werden, wenn sie in einer Episode erwachen. Routineverhalten, das zu unangemessener Zeit auftritt kann genauso vorkommen, wie unsinniges Verhalten. (Beispielsweise wird der Autoschlüssel in den Kühlschrank gelegt) Im schlimmsten Fall kann es zu gefährlichem Verhalten kommen. Da die Orientierung des Schlafwandlers nicht komplett ist, treten bei ca. 20% Selbstverletzungen auf. Um die Diagnose Somnambulismus zu stellen, muss außerdem gelten, dass die Störung nicht durch andere Schlafstörungen, medizinische, neurologische oder psychiatrische Störungen, Medika-

menten- oder Substanzgebrauch erklärt werden kann. (Mayer, 2009), (American Academy of Sleep Medicine, 2005)

Faktoren, die die Symptomatik verstärken können bzw. als mögliche Ursache in Frage kommen, sind Vererbung (eine Assoziation von Schlafwandeln mit dem HLA-System konnte gezeigt werden. Genauer gesagt mit HLA DQB1*0501 und DQB1*040, auch die RBD zeigt eine Assoziation mit HLA DQB1*0501 Young, 2008)

Weitere Faktoren können extreme Belastung, Schlafentzug, übermäßiger Alkohol- oder Koffeingenuss und Fieber sein. Auch Medikamente wie Lithium, Phenothiazine, Antidepressiva und Anticholinergika können als Trigger fungieren. (DGSM et al., 2007), (Mayer, 2009)

Die Therapie umfasst u.a. verhaltenstherapeutische Konzepte. Ein ausführliches, aufklärendes Gespräch über die Symptomatik ist hilfreich, insbesondere mit den Eltern schlafwandelnder Kinder. Wichtig ist, dass sowohl Pavor nocturnus als auch Somnambulismus häufig Entwicklungsphänomene sind, d.h. bis zu 80% der Störungen mit der Pubertät wieder verloren gehen. (DGSM et al., 2009)

Ebenfalls zu beachten ist, den Schlafwandler in einer Episode nicht zu wecken, sondern zurück ins Bett zu begleiten. Oben genannte Triggersubstanzen sollten wenn möglich abgesetzt werden. Ein regelmäßiger Schlaf-Wach-Rhythmus ist einzuhalten, auch Mittagsschlaf kann den Tiefschlafdruck reduzieren und zur Besserung der Symptome führen. Möglicher Fremd- und Selbstgefährdung ist durch Maßnahmen, wie schließen der Fenster und Türen in der Nacht, zu entgegenen. Auch die Methode des geregelten Weckens kann eingesetzt werden, wenn die Episoden immer zu ähnlichen Zeiten auftreten. (Owens et al., 1999) Auch Entspannungsverfahren (z.B. Autogenes Training) zur Reduktion von Belastungen ist hilfreich. Mit Selbsthypnose-Übungen und Vorsatzbildung kann der Patient lernen, auf einen sensorischen Reiz im Schlaf (z. B. Füße berühren den Boden, eigenen Schrei hören) mit einem vorher erlerntem Verhalten (sich wieder ins Bett legen und weiterschlafen) zu reagieren. (DGSM et al., 2007), (DGSM et al., 2009)

Zur medikamentösen Therapie liegen derzeit Fallserien und Einzelfallberichte vor. Erfolgreich werden Benzodiazepine (Diazepam, Clonazepam, Triazolam, Flurazepam), trizyklische Antidepressiva (Imipramin) und SSRI (Paroxetin) eingesetzt. Antidepressiva gelten jedoch auch als sog. Trigger für Somnambulismus. Deshalb sind Benzodiazepine mit kurzer Halbwertszeit, mit dem Ziel der Reduktion des Tiefschlafs in der ersten

Nachthälfte empfohlen. Die Behandlungsdauer sollte zunächst einige Wochen, ggf. Monate betragen. Wiederholungen sind möglich. (DGSM et al., 2009)

2 Fragestellung

Seit dem Bekanntwerden der Assoziation von REM-Schlaf-Verhaltensstörungen (RBD) mit neurodegenerativen Erkrankungen, wie α -Synukleinopathien, kam es zu einer explosionsartigen Vermehrung der Literatur. (Schenck et al., 1996)

Insbesondere haben Langzeit Folgeuntersuchungen gezeigt, dass idiopathische RBD Patienten ein geschätztes Risiko für Neurodegeneration in 14 Jahren von ca. 81 % haben. Eine Mehrzahl der Patienten entwickelte eine Parkinson Krankheit (PD), eine Demenz vom Lewy-Körper Typ (DLB) oder eine Multisystematrophie. (Schenck et al., 2013b)

Hieraus leitet sich die Frage ab, ob die RBD als eine Art Prodromalstadium von α -Synukleinopathien genutzt werden kann, um so neurodegenerative Erkrankungen frühzeitig zu diagnostizieren, bevor diese klinisch auffällig werden. Mit dieser Erkenntnis könnten in Zukunft dann ggf. neuroprotektive Therapien präventiv eingesetzt werden.

Die bisherige Diagnostik der RBD ist sehr mühsam gewesen. Polysomnographisch erfasste Parameter mussten zeitintensiv nach Kriterien der AASM von Hand ausgewertet werden. (siehe auch Kapitel 1.1.5 Diagnostik) Frauscher und Kollegen analysierten in einer Arbeit 74066 3-Sekunden Miniepochen des REM-Schlafes für insgesamt 60 Patienten. (Frauscher et al., 2012)

Deshalb besteht sehr großes Interesse an der Entwicklung von validen Messsystemen zur Quantifizierung der motorischen Aktivität im REM-Schlaf. Diese sind für die Diagnostik der RBD erforderlich. In den letzten Jahren wurden mehrere Verfahren zur Quantifizierung von motorischen Aktivierungen vorgeschlagen. (Consens et al., 2005), (Bliwise et al., 2006), (Frauscher et al., 2012) Derzeit gibt es hierfür jedoch keine einheitlichen „Cut-Off“-Werte, die pathologische von Normwerten unterscheiden.

In der Definition der ICSD-2 wird lediglich von einer „exzessiven Muskelaktivität“ gesprochen. (American Academy of Sleep Medicine, 2005)

Darüber hinaus löst eine computergestützte Analyse, u.a. das Problem der Komplexität und Subjektivität der Handauswertung.

Wir haben einen Algorithmus zur computergestützten, automatischen Analyse von motorischer Aktivität in Polysomnographien entwickelt, um pathologisch vermehrte moto-

rische Aktivierung im REM-Schlaf von normaler EMG-Aktivierung abzugrenzen. (Mayer et al., 2008)

Die rezenten Studien konnten zeigen, dass auch Gesunde geringe Muskelaktivität im REM-Schlaf aufweisen. Dadurch wird die Wichtigkeit der Ermittlung eines „Cut-off“-Wertes pointiert.

In dieser Studie soll geprüft werden, wie sensitiv und spezifisch es ist, durch die Messung der Muskelaktivität (am M. mentalis, M. flexor digitorum superficialis bds. und am M. tibialis anterior bds.) und anschließender Auswertung anhand des in Kapitel 3.2.2 beschriebenen Algorithmus (LMI & SMI) RBD von den untersuchten Differenzialdiagnosen abzugrenzen. Die Auswertung der EMG Ableitungen aus den Polysomnographien erfolgt mit Hilfe der eigens hierfür entwickelten Software **EDFTrace v0.63PPPMI** (Schlafmedizinisches Labor des UKGM, Standort Marburg, Dr. rer. nat. Karl Kesper, *Stand 02.05.2013*) Dabei werden die entsprechende Indices (LMI & SMI) bestimmt. (Mayer et al., 2008)

In der anschließenden statistischen Auswertung soll anhand des untersuchten Patienten Kollektivs entsprechende „Cut-Off“-Werte der Methode bestimmen werden, um zwischen normaler und pathologischer Muskelaktivität im REM Schlaf unterscheiden zu können.

Zur Validierung der automatischen Analyse untersuchten wir RBD Patienten und differenzialdiagnostisch RLS-, OSAS- und Somnambulismus-/Pavor nocturnus- Patienten, um die Abgrenzbarkeit der Methode und ihre Sensitivität und Spezifität zu bestimmen. Auch die Frage welche der o.g. Muskelableitungen am Spezifischsten ist, soll zur genaueren Quantifizierung beantwortet werden.

Im zweiten Teil der Studie soll geklärt werden, wie gut die automatisch markierten Ereignisse bei RBD Patienten, mit denen für den Untersucher in der Video-Audiometrie der Schlaflaboruntersuchung tatsächlich sichtbaren und/oder hörbaren Ereignissen übereinstimmen.

Wie gut die zeitliche Übereinstimmung mit der Videoauswertung bei allen o.g. Muskelableitungen ist, validiert nochmals unseren Algorithmus. Es soll geklärt werden, ob eine Bewegung im Video gescort wurde und ob es ein dazugehöriges automatisch-identifiziertes motorisches Ereignis gibt. Es ist davon auszugehen, dass es wahrscheinlich auch Videomarkierungen ohne Pendant in der automatischen Analyse geben wird. (z.B. durch passive Rückstellbewegungen im Sinne der Schwerkraft.)

Folgende Punkte sollen durch die vorliegende Untersuchung daher geklärt werden:

- Wie gut differenziert die automatische Analyse zwischen RBD und Pavor nocturnus/Somnambulismus, RLS und OSAS.
- Wie groß ist die Sensitivität und Spezifität der automatischen Analyse
- Wie groß ist die Sensitivität und Spezifität der Methode für die einzelnen Muskelableitungen und wo liegen die entsprechenden „Cut-off“- Werte für SMI und LMI.
- Gruppenvergleich:
 - Abgrenzbarkeit RBD vs. Pavor nocturnus/Somnambulismus
 - Abgrenzbarkeit RBD vs. RLS
 - Abgrenzbarkeit RBD vs. OSAS
- Welche Muskelableitung (M. mentalis, M. tibialis anterior oder M. flexor digitorum superficialis) ist am besten zur Differenzierung zwischen RBD und den untersuchten Differenzialdiagnosen geeignet.
- Zusätzliche Validierung des Algorithmus: Wie gut ist die prozentuale Übereinstimmung der automatischen Analyse mit der Videoauswertung bei allen zuvor genannte Muskelableitungen?
- Wie ist die Verteilung des Schweregrads der RBD innerhalb des Patientenkollektivs nach der RBDSS (REM-Schlaf-Verhaltensstörung Schweregrad Skala)

3 Patienten und Methoden

3.1 Patienten

Alle Patienten dieser retrospektiven Studie haben im Rahmen der klinischen Routinediagnostik mindestens eine oder mehrere polysomnographische Untersuchungen erhalten. Dies gilt ebenso für Patienten mit Nicht-RBD-Diagnosen. Insgesamt wurden 50 Patienten aus dem Schlaflabor der Hepthata-Klinik Schwalmstadt-Treysa, im Alter zwischen 16 - 83 Jahren in die Studie eingeschlossen. Davon waren 20 RBD- (idiopathisch und sekundäre Form), 10 RLS-, 10 OSAS-, 10 Somnambulismus und/oder Pavor nocturnus Patienten. Schematisch wird dies in Abbildung 5 noch einmal veranschaulicht.

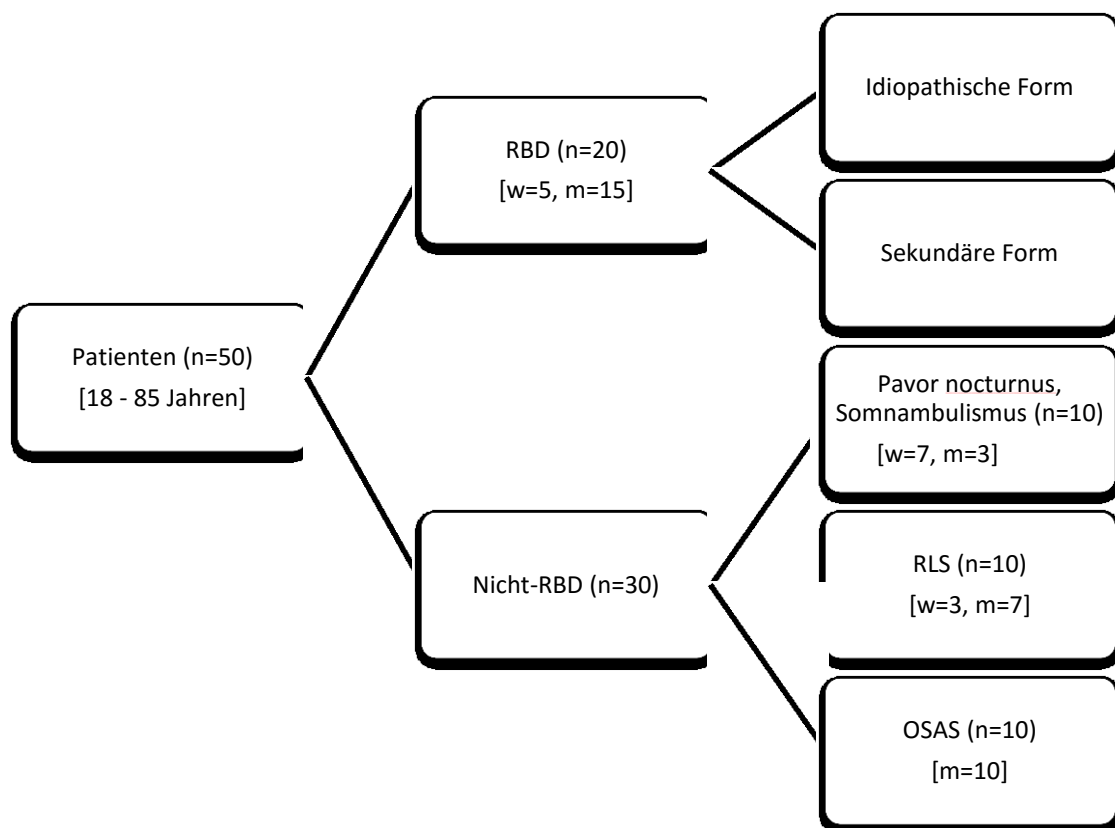


Abbildung 5 - Patientenkollektiv der Studie

3.1.1 Demographische Daten

Das Kollektiv der RBD Patienten bestand aus 20 Patienten (davon 5 weibliche und 15 männliche Patienten) im Alter zwischen 37 und 82 Jahren. Der Mittelwert der Altersverteilung lag bei 60,5 Jahren. Eine RBD-Patientin und ein RBD-Patient hatten bei gleichzeitig bekannter OSAS eine nCPAP-Therapie.

Das Kollektiv der RLS Patienten bestand aus 10 Patienten (davon 3 weibliche und 7 männliche Patienten) im Alter zwischen 29 und 83 Jahren. Der Mittelwert der Altersverteilung lag bei 57 Jahren.

Das Kollektiv der Somnambulismus/Pavor nocturnus Patienten bestand aus 10 Patienten (7 weiblich und 3 männlich). Ihr Alter lag zwischen 16 und 47 Jahren. Der Mittelwert der Altersverteilung lag bei 30,7 Jahren.

Das Kollektiv der OSAS Patienten bestand aus 10 männlichen Patienten im Alter zwischen 41 und 70 Jahren. Der Mittelwert der Altersverteilung lag bei 58,5 Jahren. (Für weitere Details siehe Tabelle 6)

Tabelle 6 - deskriptive Statistik Altersverteilung der RBD Patienten

RBD	N	Range	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Alter	20	45	37	82	60,50	10,831

RLS	N	Range	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Alter	10	54	29	83	57,00	16,438

Somnambulismus / Pavor nocturnus	N	Range	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Alter	10	31	16	47	30,70	10,730

OSAS	N	Range	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Alter	10	29	41	70	58,50	8,910

3.1.2 Einschluss

Alle Patienten erfüllten die klinische und polysomnographische Diagnosen (s.o.) gemäß der International Classification of Sleep Disorders (ICSD-2) (American Academy of Sleep Medicine, 2005) Sowohl idiopathische als auch sekundäre Formen der RBD wurden in diese Studie eingeschlossen. Erwachsene Patienten (Alter ≥ 18) weiblichen (n=5) und männlichen Geschlechts (n=15) wurden in dieser Studie untersucht.

3.1.3 Ausschluss

Patienten, die sowohl eine RBD als auch eine NREM-Parasomnie (Schlafwandeln, Pavor nocturnus) haben, wurden nicht in die Studie aufgenommen.

3.2 Methoden

Alle Patientinnen und Patienten erhielten im Rahmen der klinischen Routinediagnostik eine oder mehrere polysomnographische Untersuchungen im Schlaflabor der Hephata-Klinik Schwalmstadt-Treysa. Dies gilt ebenso für Patienten mit Nicht-RBD-Diagnosen.

3.2.1 Polysomnographie

Die Ableitung der Polysomnographieparameter erfolgte im DGSM-akkreditierten Schlaflabor der Hephata Klinik Schwalmstadt-Treysa mit Hilfe der Systeme der Firma SOMNOmedics GmbH (SOMNOscreenTM plus) bzw. Sagura.

Hierbei wurde ein Elektroenzephalogramm (EEG) mit folgenden Standard-Elektrodenpunkten abgeleitet. C₃ : zentral links, C₄ : zentral rechts, M₁ bzw. A₁ : linker Processus mastoideus, M₂ bzw. A₂: rechter Processus mastoideus, O₁ : links occipital, O₂ : rechts occipital, F₃ : links frontal, F₄ : rechts frontal. Verschaltet waren F₄-M₁, C₄-M₁, O₂-M₁.

Zusätzlich wurde ein Elektrookulogramm (EOG) mit zwei Messpunkten (EOGli : 1 cm unterhalb des linken äußeren Augenwinkels, EOGre : 1 cm oberhalb des rechten äußeren Augenwinkels) abgeleitet.

Das Elektromyogramm (EMG) wurde 1. am Kinn (zwei Elektroden submental, eine Elektrode auf der Mittellinie des Musculus mentalis), 2. an beiden Beinen (zwei Elektroden am Musculus tibialis anterior (TA) unterhalb des Caput fibulae), und 3. * an beiden Armen abgeleitet. (zwei Elektroden auf dem Musculus flexor digitorum superficialis (FDS) auf der ulnaren Seite des Unterarms distal des Epicondylus medialis humeri)

Für die Ableitungen wurden Gold- oder Silber-Silberchlorid-Elektroden verwendet. Die verwendeten Messungen wurden mit einer Abtastrate von 200Hz registriert. Zusätzlich wurde ein 1-Kanal Elektrokardiogramm (EKG) mit Herzfrequenz, thorakale und abdominale Atembewegungen mittels Gurten, Körperlage, Atemfluss (Nasenbrille, CPAP Drucksensor) erfasst. Eine kontinuierliche Messung der arteriellen Sauerstoffsättigung erfolgte mittels nicht-invasiver Pulsoxymetrie. Ein aufgeklebtes Mikrofon am Larynx erfasste Schnarch Geräusche.

Die Videometrieaufzeichnung erfolgte mittels einer Infrarot (IR)-Kamera. Sie ermöglicht ein synchronisiertes Video in DVD-Qualität mit 25 Bildern pro Sekunde im schwarz-weiß Modus und Audioaufzeichnung im Frequenzbereich von 20 - 12.000 Hz.

* ist nur bei den RBD und RLS Patienten vorhanden

Die ausgewählten Polysomnographien werden von erfahrenen medizinisch-technischen Assistenten (MTA) artefaktbereinigt (z. B. Signalverlust durch abgelöstes Kabel) und die Schlafstadien, insbesondere die REM Phasen nach Standardkriterien der AASM mit Hilfe der Software „DOMINO“ (SOMNOmedics GmbH) bzw. „LEONARDO BRAINMAP“ (Sagura) markiert. (American Academy of Sleep Medicine, 2007).

Die Ausgabe der Dateien erfolgte im European Data Format (EDF).

Diese Dateien können anschließend in der Software EDF Trace (Schlafmedizinisches Labor des UKGM, Standort Marburg, Dr. rer. nat. Karl Kesper, *Stand 02.05.2013*) geöffnet werden und nach separater Implementierung des entsprechenden Hypnogramms automatisch ausgewertet werden.

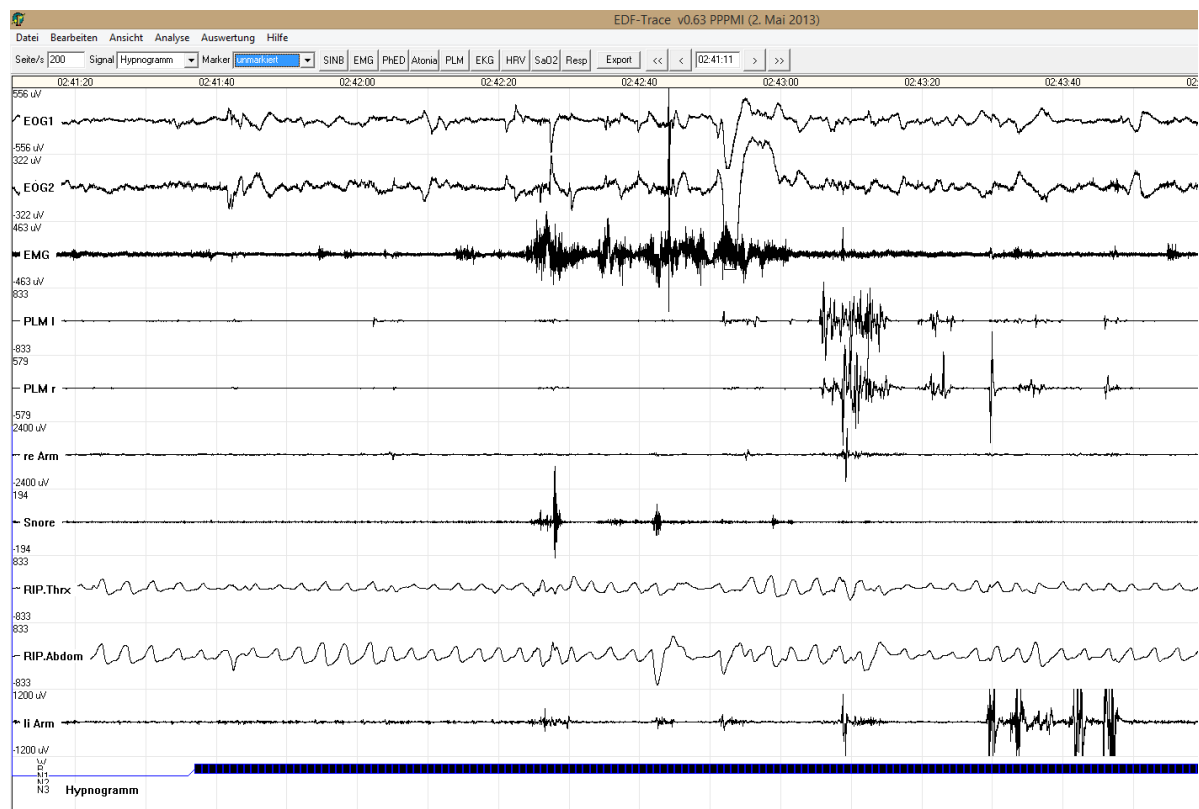


Abbildung 6 – Ansicht in EDF Trace. Dargestellt ist deutliche Muskelaktivität in der Ableitung des M. Mentalis (3. Zeile von oben), M. tibialis anterior links und rechts (4, und 5 Zeile v.o.), sowie des linken (2. Zeile von unten) und rechten (6. Zeile) M. flexor digitorum superficialis eines RBD Patienten. Charakteristische Augenbewegungen (Rapid Eye Movement) sind im EOG deutlich sichtbar. (1. Und 2. Zeile) Darstellungsbereich: 200 Sek.

Hierfür werden die entsprechende Muskelableitung und das Hypnogramm der Aufzeichnung ausgewählt und nach dem in Kapitel 3.2.2 beschriebenen Analysealgorithmus ausgewertet. Die SMI (Short Muscle Activity Index) und LMI (Long Muscle Activity Index) Werte wurden für jede einzelne Ableitung berechnet. Dies wurde für jeden Patienten (n=50) und für jede Ableitung (n=210) durchgeführt. Der Einfachheit halber

wurden die paarigen Extremitäten-Ableitungen zusammengefasst. Die Indices wurden addiert. (z.B. „Summe SMI FDS“, „Summe LMI TA“, etc.) Dies wurde jeweils für die SMI & LMI-Werte des rechten und linken Beines, sowie die des rechten und linken Arms durchgeführt. In der folgenden Analyse sowohl der FDS* als auch der TA Ableitungen werden deshalb von Summen der jeweiligen beiden Ableitungen (rechts und links) genannt.

Für die M. mentalis Ableitung wurde nicht zwischen rechts und links unterschieden, die SMI und LMI Werte wurden deshalb nur einfach berechnet. Ausführliche LMI und SMI Werte aller Patienten sind im Anhang aufgeführt.

3.2.2 Automatische EMG Analyse (SMI & LMI)

Die computergestützte, automatische Analyse, mit deren Hilfe motorische Aktivierungen bestimmt werden können, beruht auf der Berechnung des Short- und Long Muscle Activity Index (SMI & LMI, Angaben pro Stunde polysomnographisch abgeleiteter Zeit). (Mayer et al., 2008) Die Auswertung erfolgt mit Hilfe der zuvor bereits erwähnten Software **EDFTrace v0.63PPPMI** (Schlafmedizinisches Labor des UKGM, Standort Marburg, Dr. rer. nat. Karl Kesper, *Stand 02.05.2013*)

Ausgangspunkt für die Bestimmung der motorischen Ereignissen bildet ein Algorithmus, wie er von Eisensehr et al. (Eisensehr et al., 2003) vorgeschlagen wurde: Ereignisse sind durch einen Anstieg der EMG-Amplitude auf mehr als den doppelten Wert des vorangehenden Grundtonus gekennzeichnet. Unterschieden werden kurze und lange motorische Aktivierungen. Lange motorische Aktivierungen sind solche mit einer Dauer von mindestens 0,5 Sekunden. Das zeitliche Kriterium wurde in Anlehnung an die Mindestlänge von Periodic Limb Movements (PLM) (vgl. hierzu Kapitel 1.3.1.) im Bein-EMG festgelegt. In dieser Gruppe werden vorwiegend solche Aktivierungen erwartet, die mit Körperbewegungen einhergehen. Als kurze motorische Aktivierungen werden entsprechend solche definiert, deren Länge kürzer als 0,5 Sekunden ist.

Die automatische Detektion von motorischen Ereignissen erfolgt in folgenden Schritten: (1.) Ermittlung einer Amplitudenfunktion für das EMG, (2.) Ermittlung einer dynamischen Schwellenwertkurve, die den jeweiligen Grundtonus berücksichtigt, (3.) Klassifizierung von Ereignissen in den Bereichen, in denen die Amplitude die Schwellenwertkurve überschreitet und (4.) Zusammenfassung von zeitlich eng assoziierten Einzeler-

* nur RBD und Pavor nocturnus/Somnambulismus Patienten

eignissen (Ereignisclustern) zu längeren Ereignissen. Dies soll im Folgenden am Beispiel einer Kinn-EMG Ableitung visuell veranschaulicht werden.

(1.) Ermittlung einer Amplitudenfunktion für das EMG

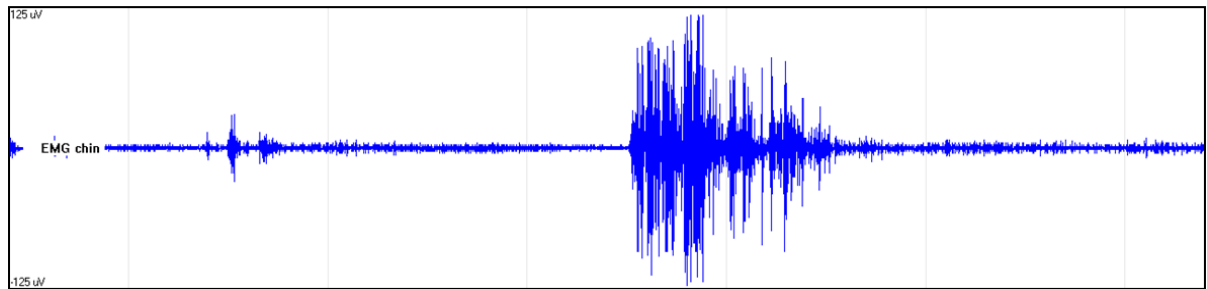


Abbildung 7 – Submentales EMG-Signal in EDF Trace, Darstellungsbereich: 30 Sekunden (Abtastrate: 200 Hz) (Mit freundlicher Genehmigung Dr. rer. nat. K. Kesper)

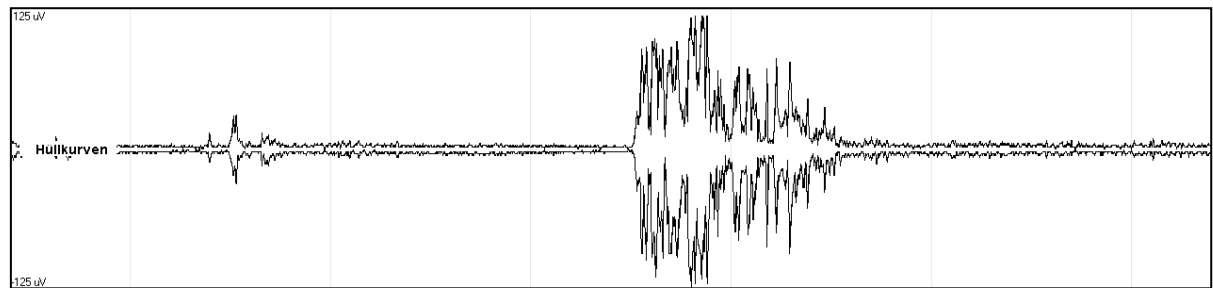


Abbildung 8 - Berechnung der oberen und unteren Hüllkurve, Darstellungsbereich: 30 Sekunden (Mit freundlicher Genehmigung Dr. rer. nat. K. Kesper)

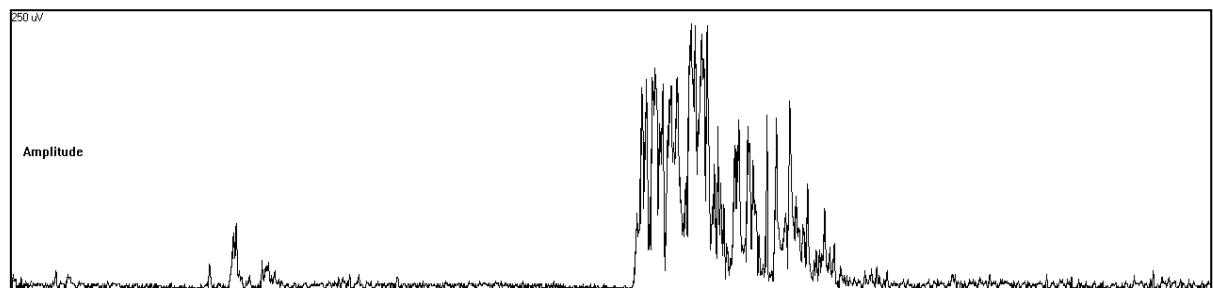


Abbildung 9 – Berechnung der EMG-Amplitude als Differenz der oberen und unteren Hüllkurve, Darstellungsbereich: 30 Sekunden (Mit freundlicher Genehmigung Dr. rer. nat. K. Kesper)

(2.) Ermittlung einer dynamischen Schwellenwertkurve, die den jeweiligen Grundtonus berücksichtigt.

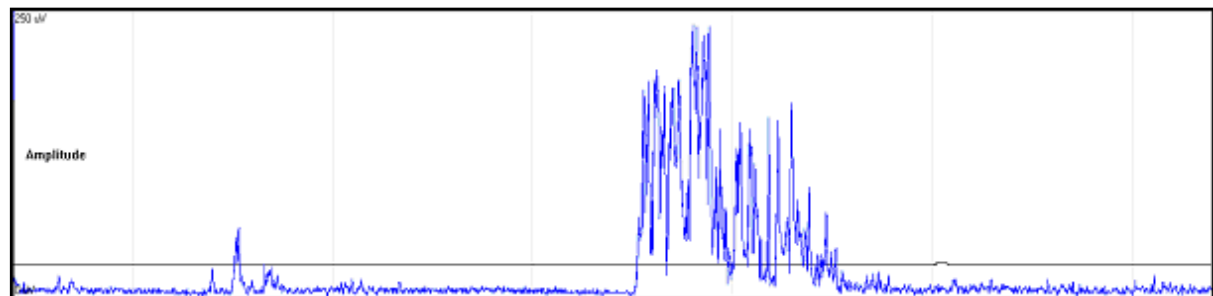


Abbildung 10 - Die Schwellenwert-Kurve wird ermittelt. Mit ihrer Hilfe werden motorische Ereignisse festgelegt. Hierfür wird die Amplitudenkurve (s.o.) über 200 Sekunden geglättet. Die resultierende Kurve wird mit dem Faktor 2.0 multipliziert. Darstellungsbereich: 30 Sekunden (Mit freundlicher Genehmigung Dr. rer. nat. K. Kesper)

Da der überwiegende zeitliche Anteil der EMG-Signalkurve aus tonischen Bereichen besteht, kann der Grundtonus durch Glättung der Amplitudenkurve über einen weiten zeitlichen Bereich abgeschätzt werden. Wir ermitteln die Schwellenwert-Kurve für die Ereignisklassifikation durch Glättung der Amplitudenkurve über einen Bereich von 200s und anschließender Multiplikation mit dem Faktor 2.0. Ferner wurde zu der resultierenden Schwellenwert-Kurve ein Offset von 10 μ V addiert. Dieses Offset war notwendig, da es bei sehr schwachen Amplituden, unterhalb der digitalen Auflösung des EMGs, zu Artefakten kommen kann. (In atonischen Bereichen würde sonst ein Schwellenwert von 0 μ V resultieren)

(3.) EMG-Aktivierungen werden dann als Ereignis klassifiziert, wenn die Amplituden-Hüllkurve die Schwellenwert-Kurve überschreitet.

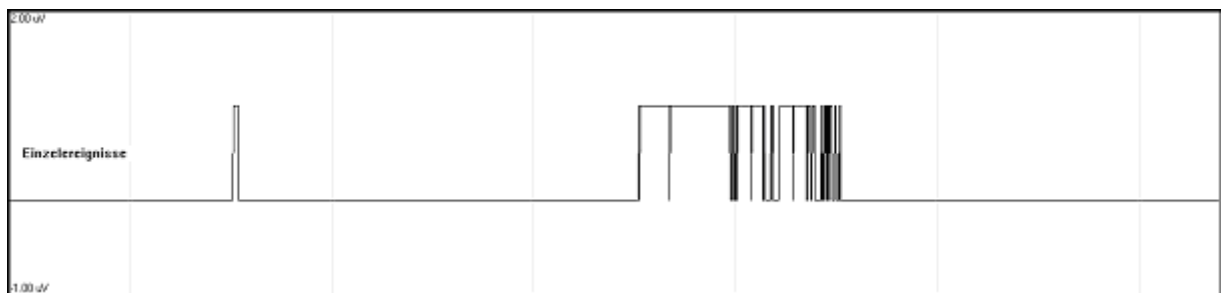


Abbildung 11 – Klassifizierung von Ereignissen in den Bereichen, in denen die Amplitude die Schwellenwertkurve überschreitet. Darstellungsbereich: 30 Sekunden (Mit freundlicher Genehmigung Dr. rer. nat. K. Kesper)

Schnell aufeinanderfolgende Einzelereignisse und Ereignis-Cluster werden, wenn sie sehr nah (weniger als eine Sekunde) zusammen liegen, zu einem (längeren) Ereignis zusammengefasst.

(4.) Zusammenfassung von zeitlich eng assoziierten Einzelereignissen (Ereignisclustern) zu längeren Ereignissen. Die Ereignisse werden anhand ihrer Dauer als kurze (< 0,5 Sekunden) oder lange motorische Ereignisse (\geq 0,5 Sekunden) klassifiziert.

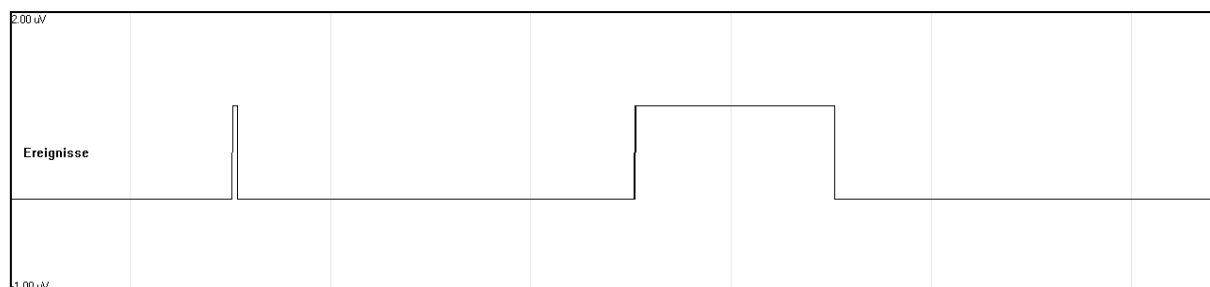


Abbildung 12 – Klassifizierte motorische Ereignisse. Darstellungsbereich: 30 Sekunden (Mit freundlicher Genehmigung Dr. rer. nat. K. Kesper)

In nächsten Rechenschritt werden die klassifizierten motorischen Ereignisse auf solche reduziert, die im REM-Schlaf auftreten. Hierfür wird das Hypnogramm (Schlafprofil),

dass von der Aufzeichnungssoftware (hier „DOMINO“ (SOMNOmedics GmbH) bzw. „LEONARDO BRAINMAP“ (Sagura)) ausgegeben wird, in **EDFTrace v0.63PPPMI** importiert. Aus allen gefunden motorischen Ereignissen werden diejenigen, deren Anfang im REM-Schlaf liegt, ausgefiltert. Aus der Anzahl der kurzen motorischen Ereignissen ($< 0,5$ Sekunden) in REM-Phasen und der Anzahl der langen motorischen Ereignissen ($\geq 0,5$ Sekunden) in REM-Phasen lassen sich in Kombination mit der Gesamtlänge der REM-Schlafphasen (in Stunden) anhand der unten aufgeführten Formel die folgenden Indices berechnen:

Formel 1 - zur Berechnung des SMI (Short Muscle Activity Index) und LMI (Long Muscle Activity Index)

$$SMI = \frac{\text{Anzahl der kurzen motorischen Ereignisse}}{\text{Gesamtlänge der REM Schlafphase [h]}}$$

$$LMI = \frac{\text{Anzahl der langen motorischen Ereignisse}}{\text{Gesamtlänge der REM Schlafphase [h]}}$$

Die Ergebnisse werden in einer Textdatei für jeden Patienten und die jeweilige Muskelableitung ausgegeben und anschließend in eine Excel (Microsoft®) Tabelle kopiert, sortiert und für die weitere statische Auswertung gesammelt.

3.2.3 Videometrie Analyse

Die Videometrie wurde mit Hilfe der Aufzeichnungssoftware der Polysomnographien (PSG) durchgeführt. Verwendet wurde die Software der Firma SOMNOmedics GmbH (DOMINO ver. 2.5.0) bzw. der Firma Sagura (LEONARDO BRAINMAP).

Untersucht wurden die Polysomnographien der 20 RBD Patienten. Nach dem einzelnen Öffnen der Polysomnographien in der entsprechenden o.g. Software, wurde die Videospur mit der Polysomnographie synchronisiert und in Echtzeit die REM-Schlafphasen angesehen. Per Mausklick wurden dann alle Bewegungen und/oder Vokalisationen markiert, bewertet und entsprechende Zeitstempel gesetzt.

Grundlage für die Kategorisierung war die 2011 von Sixel-Döring vorgeschlagene „REM Sleep Behavior Disorder Severity Scale“ (RBDSS, REM-Schlaf-Verhaltensstörung Schweregrad Skala). (Sixel-Döring et al., 2011). Es wurden motorische Ereignisse von 0 bis 3 unterschieden. Hierbei entspricht 0 keiner sichtbare Muskelaktivität, 1 einer kleinen Bewegung oder Zuckung in distalen Extremitäten und / oder im Gesicht. 2 eine Bewegung in der proximalen Extremität, ohne Änderung der Lage

und 3 einer axialen Bewegung im Bett, einschließlich Stürzen aus dem Bett. Zusätzlich wurden Lautgebungen markiert. Hierbei wurden zwischen 0 (keine Vokalisation) und 1 (Reden, Rufen, Murmeln, Lachen oder Schreien) unterschieden. Siehe hierzu auch Tabelle 7.

Tabelle 7 - REM-Schlaf-Verhaltensstörung Schweregrad Skala (RBDSS) nach (Sixel-Döring et al., 2011)

(i) Motorische Ereignisse	<p>0. = Keine sichtbare motorische Aktivität, RWA vorhanden. Nur die Definitionskriterien von RWA nach ICSD sind erfüllt, keine andere phasische Muskelaktivität ist in den Gliedmaßen oder im Gesicht sichtbar</p> <p>1. = Kleine Bewegungen oder Zuckungen Isoliert, einzelne Hand- oder Fußbewegungen oder Zuckungen im Gesicht sichtbar, beschränkt auf die distalen Extremitäten und / oder Gesicht.</p> <p>2. = Proximale Bewegungen einschließlich gewalttätigem Verhalten. Einzelne Bewegungen oder eine Reihe von Bewegungen einschließlich der proximalen Extremitäten, keine Änderung der Lage.</p> <p>3. = Axiale Bewegungen einschließlich aus dem Bett fallen Bewegungen mit axialer Beteiligung und / oder Veränderung der Körperposition, Stürze.</p>
(ii) Lautgebungen	<p>0. = Keine Vokalisierung Schnarchen mit einigen Sounds können vorhanden sein und sollte von REM-assoziierten Lauten differenziert werden.</p> <p>1. = Alle mit Schlaf verbunden Töne/Geräusche außer Atemgeräusche Reden, Rufen, Murmeln, Lachen oder Schreien, entweder tonisch oder phasisch, sind während mindestens einer REM Schlaf Episode vorhanden.</p>
<p>ICSD (International Classification of Sleep Disorders) RWA (REM sleep without atonia)</p>	

Aus der jeweiligen Kombination der beiden Kategorien, (i) motorische Ereignisse und (ii) Lautgebungen, lassen sich alle Ereignisse die im REM-Schlaf aufgetreten sind. Der Einfachheit halber, gibt es 7 verschiedene Kombinationen, unter der Voraussetzung, dass ein Ereignis RBDSS00 (keine sichtbare motorische Aktivität, keine Vokalisierung) nicht separat markiert wird. Die erste Ziffer wird den motorischen – die zweite Ziffer den lautgebenden Ereignissen zugeteilt.

Mögliche Ereignisse sind: RBDSS01, RBDSS10, RBDSS11, RBDSS20, RBDSS21, RBDSS30, RBDSS31.

Beispielsweise entsprechen RBDSS01 keiner sichtbaren Muskelaktivität mit Rufen und RBDSS31 einem Sturz aus dem Bett mit Schreien, usw.

Die erfassten Daten wurden als Textdateien für jeden Patienten ausgegeben und in Excel (Microsoft®) Tabellen gesammelt und für die statistische Auswertung vorbereitet.

Erfasste Zeitstempel wurden im Format hh:mm:ss,000 dargestellt.

Tabelle 8 - Parameter der videoassistierten-PSG Auswertung - ein Beispiel

Startzeit	Endzeit	Dauer	Einheit	Score
00:24:20,775	00:24:21,885	00:00:01,110	Sec	RBDSS01
00:22:17,878	00:22:23,433	00:00:05,555	sec	RBDSS10

3.2.4 Statistische Auswertung

Die Berechnung der statistischen Daten, sowie die Erstellung der Diagramme und Flowcharts erfolgten mit Hilfe von Microsoft Excel Office 2010®, sowie Microsoft Power Point Office 2010® der Firma Microsoft und dem Programm SPSS Version 20 der Firma IBM®.

Zur Bestimmung der Sensitivität und Spezifität der Methode (SMI&LMI) wurden die entsprechenden ROC Kurven in SPSS berechnet. Auch zur Abgrenzung der RBD gegenüber den jeweiligen Differenzialdiagnosen wurden die einzelnen ROC-Kurven berechnet (Abbildungen 21 – 23) dargestellt. Diese Diagramme veranschaulichen den Kompromiss zwischen den richtig als positive getesteten Patienten und den falsch als positive getesteten Patienten. Ein perfekter Test würde sich in der linken oberen Ecke des Diagramms darstellen. Dieser Punkt entspricht einer Sensitivität von 100% (d.h. alle RBD Patienten werden korrekt erkannt) und einer Falsch-negativ-Rate von 0% (d.h. kein tatsächlicher RBD Patient wird fälschlicherweise als gesund diagnostiziert).

Verliefe die Messkurve der ROC-Kurve auf der Diagonalen des Schaubildes, so wäre von einem zufälligen Testergebnis auszugehen. Der optimale Klassifikator, ist der Wert auf der Messkurve (blau), mit dem größten Normalabstand von der Diagonalen des Diagramms. Über die Wertetabelle, lassen sich so die Sensitivität und Spezifität ablesen.

Die Flächen unterhalb der ROC-Kurven (AUC = engl. "area under the curve") bilden ein Maß für die Qualität des Tests. Die Werte können zwischen 0 und 1 liegen, wobei

0,5 dem schlechtesten Wert darstellt. Große AUC Werte deuten auf eine gute Klassifizierungsfähigkeit des Tests hin.

Mittels T-Test T-Tests bei unabhängigen Stichproben wurde die Signifikanz der Werte überprüft. Der P-Wert beschreibt hierbei die Wahrscheinlichkeit, dass das gefundene Ergebnis rein zufällig unter der Nullhypothese zu finden ist. P Werte kleiner 0,05 sprechen gegen das Vorliegen eines zufälligen Befundes.

RBD wurde mittels Boxplots den Differenzialdiagnosen Somnambulismus/Pavor nocturnus, RLS und OSAS gegenübergestellt. (Abbildungen 16-18) Die Boxen stellen den Wertebereich zwischen der 25. und 75. Perzentile dar, der schwarze Balken innerhalb des Boxplots den Median. Dieser hat die Bedeutung, dass 50% aller Werte größer und 50% kleiner sind als der eigentliche Wert des Medians.

Die SMI und LMI Werte der Patienten wurden für alle Ableitungen des M. mentalis, des M. tibialis anterior (TA) beidseits und des M. flexor digitorum superficialis (FDS) bds. berechnet. Es sei nochmals ausdrücklich darauf hingewiesen, dass es sich bei den Extremitäten-Ableitungen des TA und FDS um Summen (rechtes plus linkes Bein, respektive rechter plus linker Arm) der beiden Indices (SMI oder LMI) handelt. Lediglich bei der M. mentalis Ableitung wurde nur das Signal einer Ableitung verwendet. Siehe auch Kapitel 3.2.2 Automatische EMG Analyse (SMI&LMI)

Logischerweise entsprechen die „Cut-off“ Werte der Indices (SMI & LMI in [hREM]) für die Extremitäten-Ableitungen auch den Summen dieser Ableitungen (FDS und TA). Sollten die „Cut-off“-Werte dieser Arbeit in weiteren Studien als Referenz verwendet werden, muss dies berücksichtigt werden. Eine einfache Division der „Cut-off“-Werte durch zwei, würde der Komplexität der RBD, (z.B. bei Seitendominanz) nicht genüge leisten.

Die Auswertung der Übereinstimmung der von handgescorten Ereignisse mit denen in der automatischen Analyse gescorten Events, erfolgte mit Hilfe eines Makros in „Visual Basic for Applications“ (VBA) Skriptsprache in Microsoft Excel Office 2010®.

Für jede Hundertstelsekunde des Tages ($24\text{h}/\text{Tag} \times 3600\text{ sek}/\text{h} \times 100 = 8640000$) wurde verglichen, ob handgescort oder automatisch-gescort etwas erfasst wurde oder nicht.

Dies soll in der folgenden Abbildung 13 kurz veranschaulicht werden. 1 bedeutet hierbei Event erfasst, 0 bedeutet kein Event erfasst.

Auto			Hand	
00:00:00,01	1	⇒	00:00:00,01	1
00:00:00,02	1	⇒	00:00:00,02	1
00:00:00,03	1	⇒	00:00:00,03	0
00:00:00,04	0	⇒	00:00:00,04	0
00:00:00,05	0	⇒	00:00:00,05	0
00:00:00,06	1	⇒	00:00:00,06	0
00:00:00,07	1	⇒	00:00:00,07	1
00:00:00,08	0	⇒	00:00:00,08	0
00:00:00,09	1	⇒	00:00:00,09	1

Abbildung 13 - Prinzip der Berechnung der prozentualen Übereinstimmung

Es können somit vier Zustände unterschieden werden:

- Automatisch erfasst, Hand nicht (1 0)
- beide Methoden haben Event erfasst (1 1)
- beide Methoden haben nichts erfasst (0 0)
- Hand erfasst, Automatisch nicht (0 1)

Das wiederum bedeutet, dass das Testergebnis optimal ist, je höher die Übereinstimmung bei den Zuständen, „beide Methoden haben Event erfasst“ bzw. „beide Methoden haben nichts erfasst“ ist, da hier beide Methoden eine oder keine Bewegung/Geräusch erkannt haben.

Darüber hinaus kann der Zustand „Automatisch erfasst, Hand nicht“ mit einer guten Übereinstimmung des Tests einhergehen, denn dies würde bedeuten, dass motorische Ereignisse im REM Schlaf erfasst wurden, die mit bloßem Auge nicht sichtbar waren. Dieses könnte beispielsweise der Fall sein, wenn ein Arm oder Bein unter der Bettdecke lag, oder die Bewegungen als eine Art Faszikulation, also Bewegungen sehr kleiner Muskelgruppen kaum sichtbar waren, o.ä.

Eine hohe Übereinstimmung bei dem Zustand „Hand erfasst, Automatisch nicht“ stellt in Hinblick auf die Methode eine fragliche Situation dar. Dies würde bedeuten, dass in der Videoaudiometrie eine Bewegung oder Geräusch sichtbar bzw. hörbar gewesen sei, welches von der automatischen Analyse jedoch nicht erfasst wurde.

Hierzu wird in der Diskussion (Kapitel 5.4 Diskussion der Videometrieauswertung) Stellung genommen. Bereits hier sei jedoch angemerkt, dass es meiner Einschätzung nach durchaus Bewegungen des Körpers gibt, die nicht mittels der 5 untersuchten EMG-Ableitungen erfassbar sind.

Mit mehr als 33000 automatisch erfassten motorische Ereignisse im REM und über 3300 handgescorten motorische Ereignisse im REM Schlaf, wurde die Übereinstimmung auf eine Genauigkeit von 0,01 Sekunden berechnet. Kritisch muss angemerkt werden, dass es kaum möglich ist Ereignisse mit dem Auge auf eine Hundertstelsekunde genau zu erfassen.

Für die Berechnung der Übereinstimmung der Methoden wurden aus zuvor genannten Gründen, die von visuell erfassten Ereignisse als „Goldstandard“ definiert. D.h. die Ergebnisse, die in der Videometrieaufzeichnung sicht- und oder hörbar waren, wurden für 100% erklärt. Dabei wurden die Ereignisse, wie oben beschrieben unterschieden. Es wurde der prozentuale Anteil der von beiden Methoden erfassten Events im Verhältnis zu den insgesamt visuell erfassten Events berechnet. Diese Berechnung ist in Formel 2 dargestellt.

Formel 2 - Berechnung der prozentualen Übereinstimmung zwischen automatisch- und handgescorten Events

$$\text{Übereinstimmung [\%]} = \frac{\text{beide Methoden erfasst [sek]}}{\text{beide Methoden erfasst [sek]} + \text{nur von Hand erfasst[sek]}} \times 100\%$$

Die Ergebnisse zur Videometrieauswertung werden in Kapitel 4.2.4 Ergebnisse der Videometrieauswertung dargestellt.

4 Ergebnisse

4.1 Kollektivbeschreibung der RBD Patienten

Abbildung 14 zeigt, die Schwere der RBD Erkrankung der einzelnen untersuchten Patienten, gemessen anhand des RBD Severity Scores (RBDSS). (Sixel-Döring et al., 2011) Zur Vereinfachung wurde die Schwere der Erkrankung in drei Gruppen unterteilt. Deutlich zu erkennen ist, dass beim gesamten Patientenkollektiv, Ereignisse, die mit leichten Bewegungen einhergehen ($x < 2$), am häufigsten ausgeprägt sind. Mit Ausnahme der Patienten 1, 6, 8 und 11 nimmt die Häufigkeit der Ereignisse mit der Zunahme der Ausprägung der pathologischen Verhaltensweisen ab. Die Ereignisse von Patient 5 sind skalierungsbedingt, in der Grafik kaum sichtbar, aber dennoch vorhanden. Darüber hinaus lässt sich eine Heterogenität der RBD-Ausprägung bei den Patienten feststellen. Beispielsweise ist Patient 9 mit über 500 Events der Kategorie $x < 2.0$ (kleine Bewegungen oder Zuckungen), sowie annähernd 200 Events $2.0 \leq x < 3.0$ (Proximalen Bewegungen ohne Vokalisierung) und 52 Events in der Gruppe $3.0 \leq x \leq 3.1$ (Axiale Bewegungen einschließlich aus dem Bett fallen mit oder ohne Lautgebungen) sehr viel stärker betroffen als die übrigen Patienten.

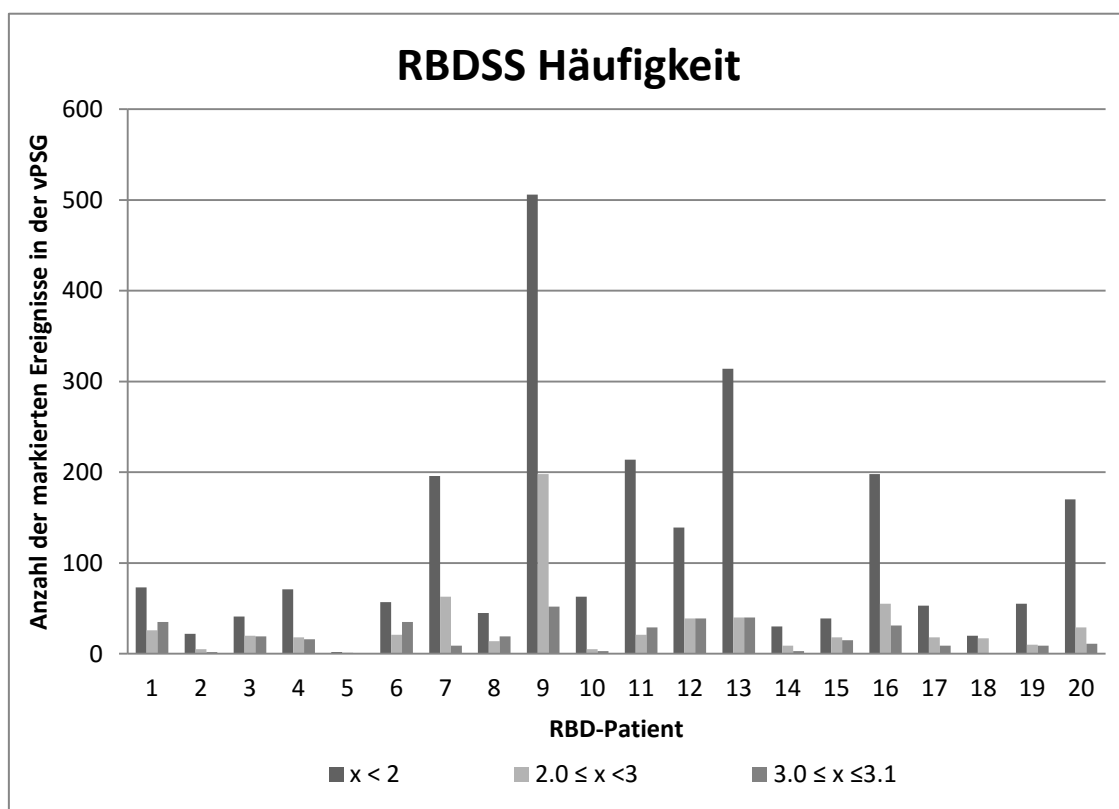


Abbildung 14 - RBD Severity Score nach (Sixel-Döring et al., 2011) - Gruppierte Häufigkeitsverteilung innerhalb der RBD Patienten (n=20)

Gesamt betrachtet bestätigt sich die Vermutung aus Abbildung 14, dass die Häufigkeit des Auftretens von pathologischen Verhaltensweisen mit der Ausprägung der Bewegungen und Vokalisationen abnimmt. Dies wird in Abbildung 15 grafisch dargestellt.

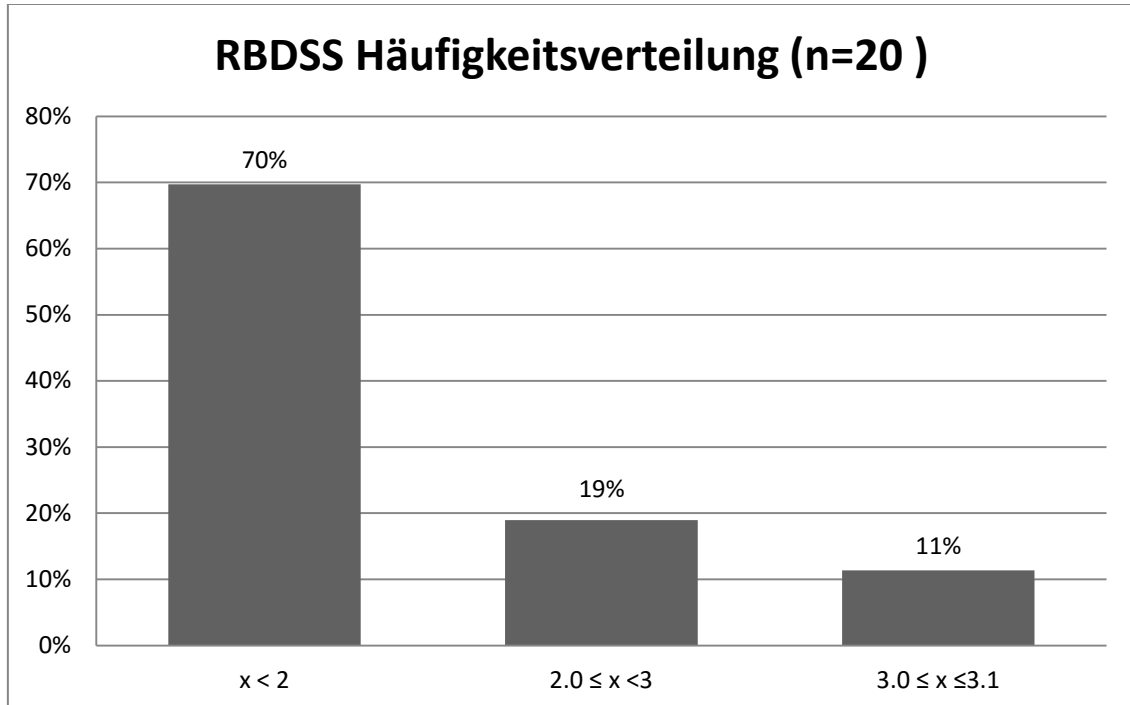


Abbildung 15 - RBD Severity Score (RBDSS) nach (Sixel-Döring et al., 2011) - Gruppierte Häufigkeitsverteilung der Scores

Hierbei zeigt sich, dass in der Kategorie $x < 2$ mit 70% die meisten Ereignisse markiert sind. Da diese Ereignisse nur schwer zu erkennen sind, da sie beispielsweise nur mit einem kurzen Fingerzucken einhergehen, ist es umso wichtiger eine valide Messmethode zu entwickeln, die idealerweise automatisch diese Ereignisse ggf. sogar in ihrer Frühform erkennt. Die Gruppe $2.0 \leq x < 3.0$ zeigt mit rund einem Fünftel der Ereignisse eine stärkere Ausprägung der RBD an. Heftigste Ereignisse, mit aus dem Bett fallen o.ä. einhergehen, wurden in Gruppe $3.0 \leq x \leq 3.1$ zusammengefasst und machten 11% der Ereignisse aus.

4.2 Datenauswertung

4.2.1 Gruppenvergleich der SMI & LMI Werte

Die Auswertung der SMI (Short Muscle Activity Index) und LMI (Long Muscle Activity Index) wird in den folgenden Boxplots graphisch dargestellt. Hier zeigt sich in Abbildung 16

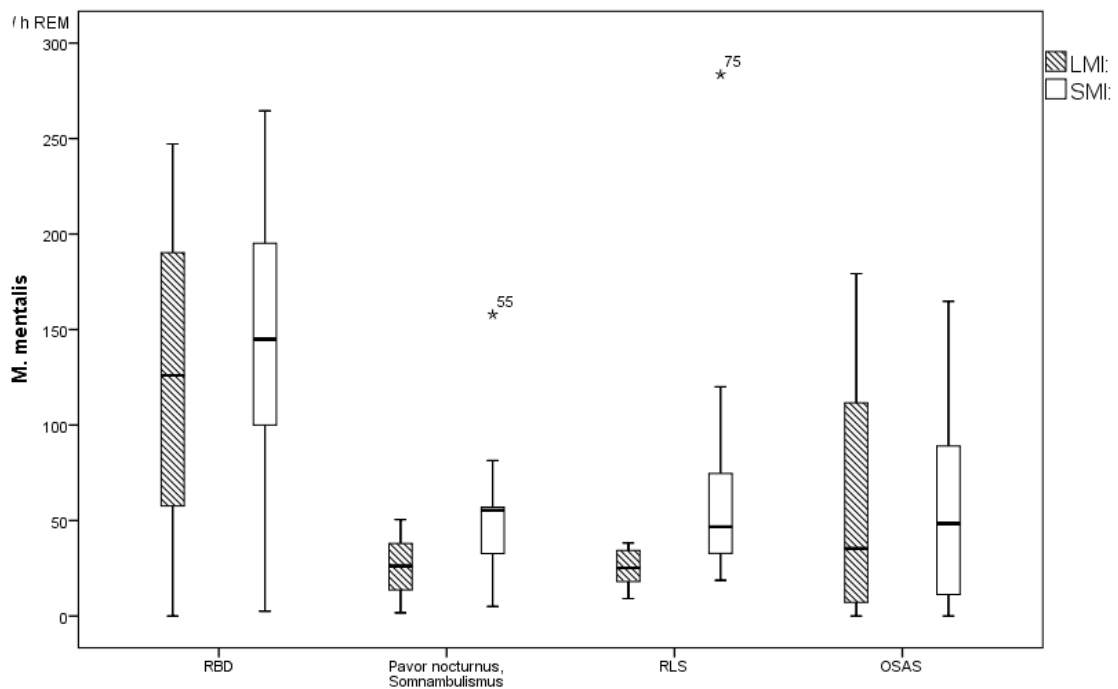


Abbildung 16 - Boxplot - Vergleich der Ausprägung der beiden Indices, SMI & LMI (Ordinate), abgeleitet am Musculus mentalis, bei RBD Patienten und differentialdiagnostisch bei Pavor nocturnus/Somnambulismus, RLS und OSAS Patienten (Abszisse). n = 50, mit * markierte Werte stellen Extremwerte dar.

für die Ableitung des Musculus mentalis, sowohl für den schraffierten LMI, als auch für den weiß dargestellten SMI eine gute Abgrenzbarkeit der Werte gegenüber den Differentialdiagnosen Pavor nocturnus/Somnambulismus, RLS und OSAS Patienten.

Insgesamt wurden 50 Patienten untersucht, davon 20 RBD Patienten und jeweils 10 Patienten pro Differentialdiagnose.

Auffällig ist, dass die Werte der OSAS Patienten, insbesondere für den SMI z.T. an die Werte der RBD Patienten herankommen, wobei abschwächend erwähnt werden muss, dass bei hohen Standardabweichungen der Median der OSAS Patienten im Vergleich recht niedrig ausfällt, was wiederum eine relativ gute Abgrenzbarkeit zulässt.

Auch die in Abbildung 17 dargestellten SMI und LMI Werte der selben Patienten an den Ableitungen des M. tibialis anterior beidseits, zeigen Unterschiede zwischen den verschiedenen Diagnosen, die im Vergleich zum M. mentalis nicht so ausgeprägt sind.

Es sei nochmals ausdrücklich darauf hingewiesen, dass es sich bei den Ableitungen des M. tibialis anterior und M. flexor digitorum superficialis um Summen (rechtes plus linkes Bein, respektive rechter und linker Arm) der beiden Indices (SMI oder LMI) handelt. Lediglich bei der M. mentalis Ableitung wurde das Signal nur einer Ableitung verwendet. Darüber hinaus ist anzumerken, dass der Wertebereich der TA Ableitungen (Abb. 17) deutlich höher ist, als der der M. mentalis Ableitung. (Abb. 16) (Maximum ~1200/hREM vs. ~270/hREM). Dies ist für die LMI Werte in der TA Ableitung bereits definitionsgemäß so, da die miterfassten PLM länger sind als die motorischen Ereignisse im M. Mentalis. Siehe auch Kapitel 3.2.4 Statistische Auswertung.

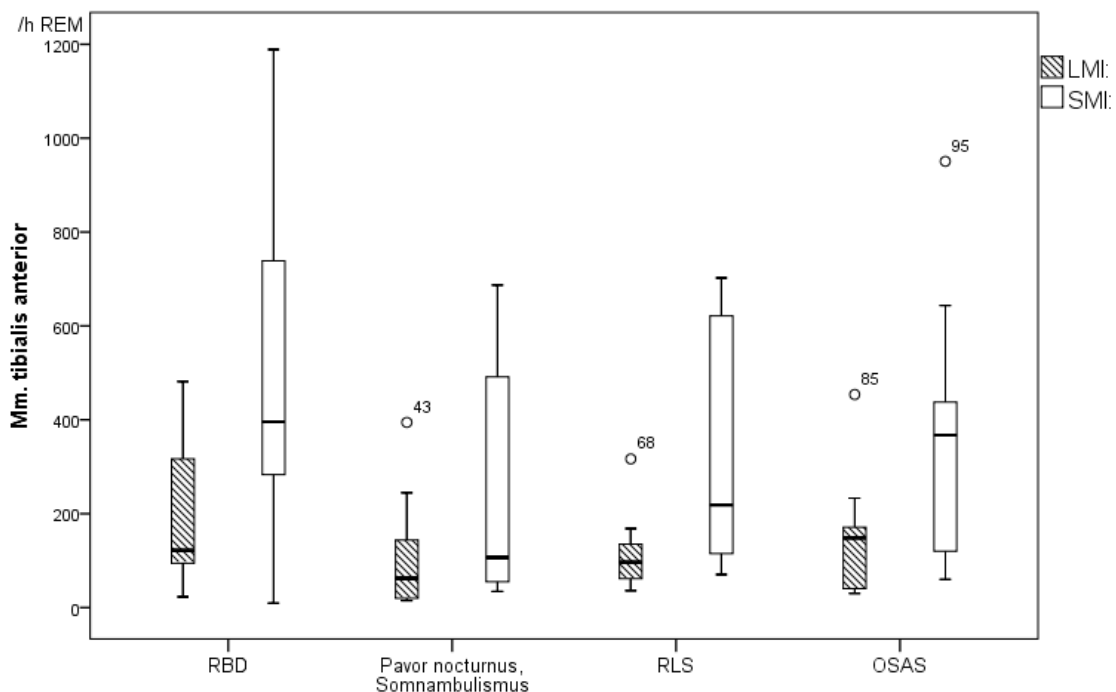


Abbildung 17 - Boxplot - Vergleich der Ausprägung der beiden Indices, SMI & LMI, abgeleitet am Musculus tibialis anterior beidseits, bei RBD Patienten und differentialdiagnostisch bei Pavor nocturnus/Somnambulismus, RLS und OSAS Patienten. n = 50, mit ° markierte Werte stellen Ausreißer dar.

Für die Untersuchung der Abgrenzbarkeit der Diagnosen durch die Bestimmung der Muskelaktivität des M. flexor digitorum superficialis beidseits, standen uns nur Messwerte für RBD und Pavor nocturnus/Somnambulismus Patienten zur Verfügung, da diese Ableitung für die Diagnostik eines RLS klinisch nicht relevant ist. Die Ergebnisse sind in Abbildung 18 dargestellt.

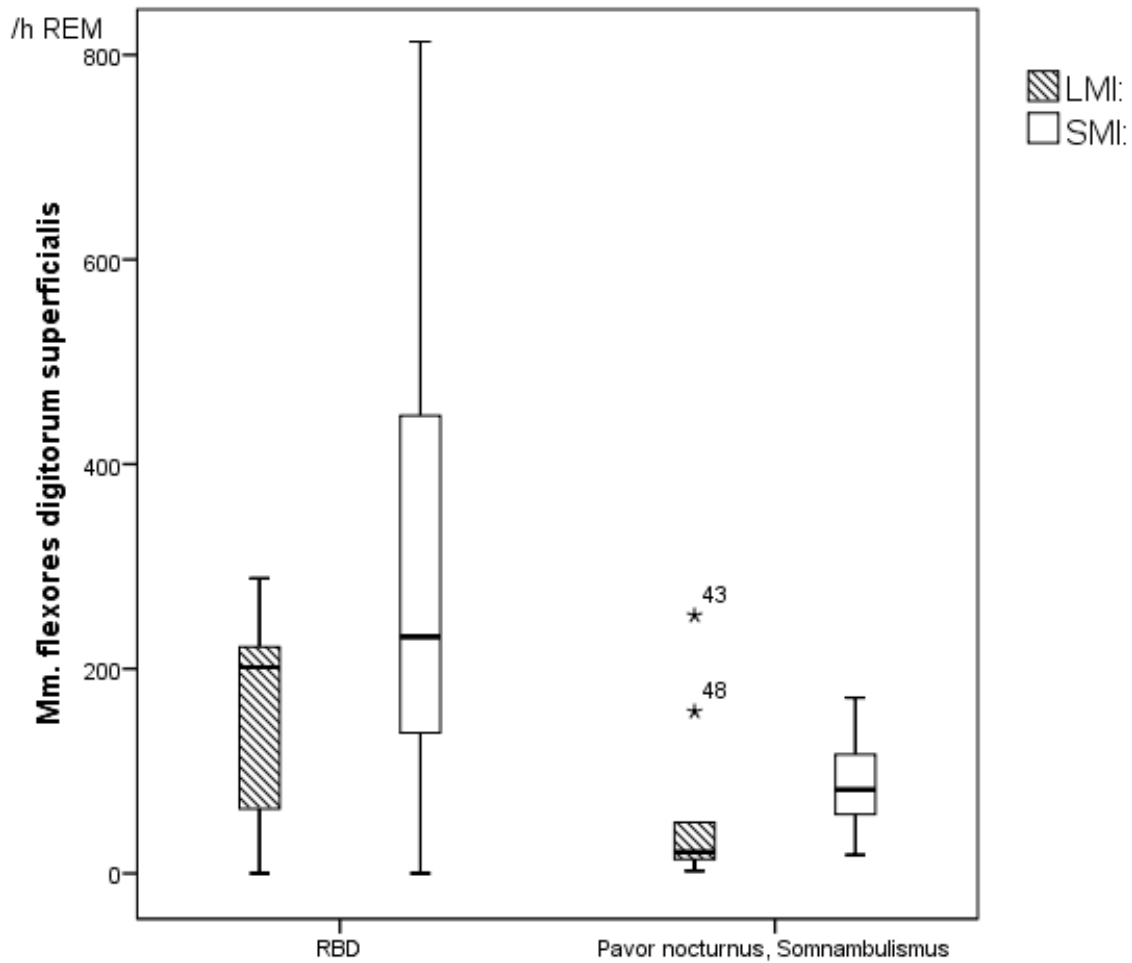


Abbildung 18 - Boxplot - Vergleich der Ausprägung der beiden Indices, SMI & LMI, abgeleitet am M. flexor digitorum superficialis beidseits, bei RBD Patienten und differentialdiagnostisch bei Pavor nocturnus/Somnambulismus Patienten. n = 30, mit * markierte Werte stellen Extremwerte dar.

Auch hier lässt sich eine gute Abgrenzbarkeit mittels der Indices zwischen RBD und den Differentialdiagnosen Pavor nocturnus bzw. Somnambulismus feststellen.

4.2.2 Bestimmung der Sensitivität und Spezifität der Methode mittels Grenzwertoptimierungskurven (ROC Curve)

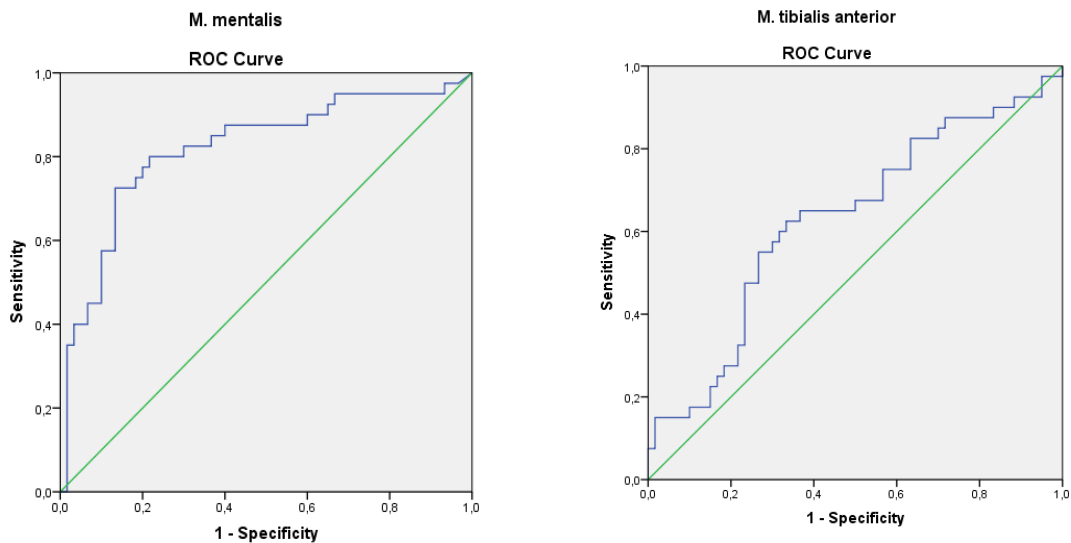


Abbildung 19 - Grenzwertoptimierungskurven (ROC Curve) zur Bestimmung der „Cut-off“-Werte der Methode mit möglichst hoher Spezifität. Auf der Ordinate ist die Sensitivität von 0 bis 1 (1 entspricht 100%) dargestellt, auf der X-Achse ist 1 minus die Spezifität abgetragen.

Mittels der Grenzwertoptimierungskurven, engl. „Receiver Operating Characteristic“ (ROC)-Kurven, lassen sich „Cut-off“-Werte für die Messmethode finden. Abbildung 19 beschreibt hierbei die Abgrenzung von RBD Patienten gegenüber allen untersuchten Differentialdiagnosen (Pavor nocturnus/Somnambulismus, RLS und OSAS). Hierbei wurden beide Indices der Methode (LMI & SMI) in Kombination herangezogen, sodass insgesamt 100 Daten davon 40 Test-positive und 60 Test-negative untersucht wurden, um die Sensitivität bei möglichst hoher Spezifität zu bestimmen. (Ausführliche Messwerte für alle Abbildungen, siehe Tabellenwerte im Anhang)

Die Spezifität beschreibt den Anteil der richtig als negativ getesteten, d.h. als Nicht-RBD (bzw. definitionsgemäß als gesund) Eingeordneten an den tatsächlich Nicht-RBD Patienten (bzw. definitionsgemäß Gesunden). Auf unsere Studie bezogen, bedeutet das, dass alle Patienten mit einem SMI & LMI Wert kleiner als der „Cut-off“-Wert der entsprechenden Muskelableitung, mit entsprechender Sicherheit, negativ auf RBD getestet worden sind.

Die Sensitivität beschreibt den Anteil der Kranken, die mittels Test als richtig positiv diagnostiziert wurden, am Anteil der Erkrankten insgesamt.

Für die Methode (SMI & LMI) (Mayer et al., 2008) wurden die in Tabelle 9 dargestellten Werte ermittelt. Maximalwerte für **Sensitivität von 72,5%** bei einer **Spezifität von 86,7%** (AUC [„area under the curve“] **0,819**) konnten gefunden werden. Hierbei zeigte

sich ein deutlicher Unterschied zwischen den einzelnen Muskelableitungen. Die besten Werte für Sensitivität und Spezifität konnten mit der **M. mentalis** Ableitung errechnet werden (**Sensitivität 72,5%, Spezifität von 86,7%, AUC 0,819**). Die Ableitung des **M. tibialis anterior** ergab lediglich eine Sensitivität von 65% bei einer Spezifität von 63,3%. Die **M. flexor digitorum superficialis** Ableitung erreichte eine **Sensitivität 65%, Spezifität 95%, AUC 0,771** (FDS wurde jedoch lediglich für RBD, Pavor nocturnus und Somnambulismus untersucht). Die Ergebnisse werden zusammen mit den „Cut-off“ Werten für SMI und LMI, p-Werten und AUC-Werten in Tabelle 9 zusammengefasst.

Tabelle 9 – Ermittelte „cut-off“ – Werte für SMI (Short Muscle Activity Index) und LMI (Long Muscle Activity Index mit der dazugehörigen Sensitivität und Spezifität des jeweiligen Index, sowie die Sensitivität und Spezifität der gesamten Methode, AUC („Area under the curve“)

Ableitung	SMI „Cut-off“ [hREM]	Sens. SMI	Spez. SMI	LMI “Cut-off“ [hREM]	Sens. LMI	Spez. LMI	Sensitivität Methode SMI&LMI	Spezifität Methode SMI&LMI	AUC	p-Wert
Musculus mentalis	90,1	85%	83,3%	43,1	75%	80%	72,5%	86,7%	0,819	0,002
M. tibialis anterior[#]	323,0	70%	60%	133,5	45%	83,3%	65%	63,3%	0,628	0,051
M. flexor dig. sup.^{*#}	124,3	75%	90%	50,1	80%	80%	65%	95%	0,771	0,017
[*] = nur RBD vs. Pavor nocturnus und Somnambulismus [#] = „Cut-off“-Werte für die Summe (rechtes und linkes Bein, respektive rechter und linker Arm) der beiden Indices (SMI&LMI)										

Da der Levene Test im Falle der hier beispielhaft aufgeführten M. Mentalis Ableitung eine Signifikanz von 0,002 (= 0,2%!) aufweist, kann angenommen werden, dass die Varianzen nicht gleich sind. (siehe Tabelle 10) Die Nullhypothese d.h. die Hypothese, dass die Muskelaktivität des M. mentalis nicht zur Unterscheidung von RBD und den untersuchten Differenzialdiagnosen unterscheiden kann, kann folglich abgelehnt werden. Alle weiteren T-Tests finden Sie im Anhang dieser Arbeit.

Tabelle 10 - Exemplarisch T-Test bei unabhängigen Stichproben für die M. mentalis Ableitung

M. mentalis	Levene Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
	F	Signifikanz.	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittelwert Differenz	Std. Fehler der Differenz	95% Konfidenz Intervall der Differenz	
								Untere	Obere
Varianzen sind gleich	10,185	,002	6,531	98	,000	81,52	12,48	56,75	106,30
Varianzen sind nicht gleich			6,139	66,04	,000	81,52	13,28	55,01	108,04

Für den M. mentalis errechnet sich darüber hinaus im T-Test ein Fehler 1. Ordnung (Alpha Fehler) von $<0,0\%$ und ein P-Wert von $p = 0,002$. Für den M. flexor digitorum superficialis errechnet sich ein P-Wert von $p = 0,017$.

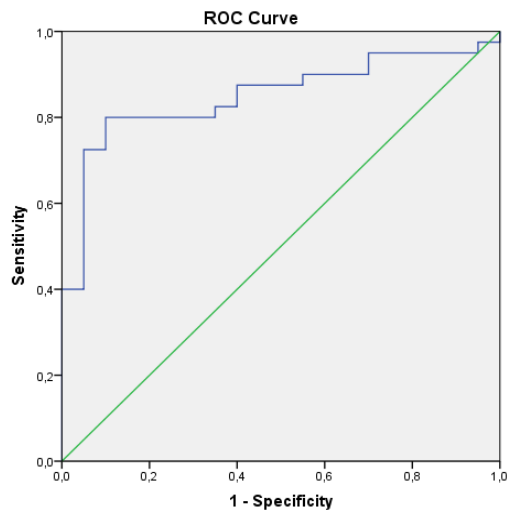
Die untersuchte Testmethode (SMI&LMI) unterscheidet also in den Ableitungen M. mentalis und M. flexor digitorum superficialis hinreichend gut zwischen RBD Patienten und differenzialdiagnostisch relevanten Diagnosen. Für die M. tibialis anterior Ableitung wurde ein P-Wert von $p = 0,051$ ermittelt. Dies erscheint grenzwertig, jedoch nicht völlig abwegig, zumal das Grenzniveau von 5% kaum überschritten wird.

Mit Hilfe des T-Tests bei unabhängigen Stichproben konnte somit die Signifikanz der zuvor genannten Werte in Tabelle 9 bestätigt werden.

4.2.3 Abgrenzung RBD gegenüber den jeweiligen einzelnen Differenzialdiagnosen

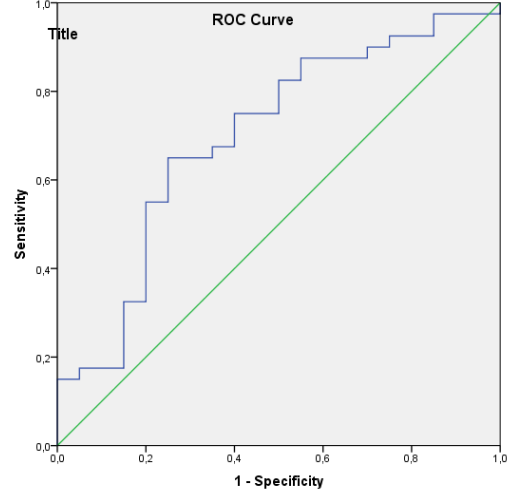
Zur Abgrenzung der RBD gegenüber den jeweiligen Differenzialdiagnosen, sind die einzelnen ROC-Kurven in den Abbildungen 21 - 23 dargestellt.

M. mentalis - RBD // Pavor nocturnus, Somnambulismus



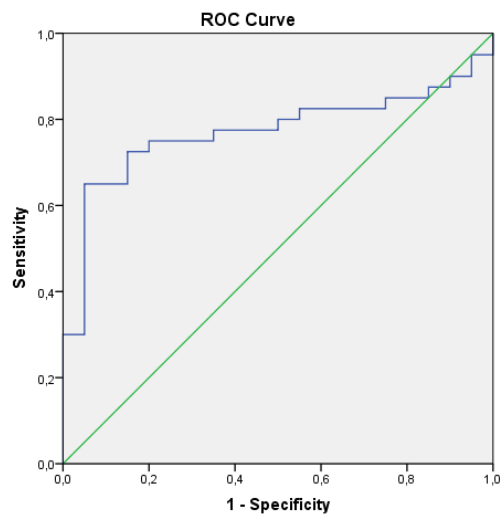
AUC 0,850
Sensitivität 80%
Spezifität 90%

M. tibialis anterior - RBD // Pavor nocturnus, Somnambulismus



AUC 0,699
Sensitivität 65%
Spezifität 75%

M. flexor digitorum superficialis - RBD // Pavor nocturnus, Somnambulismus



AUC 0,771
Sensitivität 65%
Spezifität 95%

Abbildung 20 - ROC Kurven zur Abgrenzung von RBD gegen Pavor nocturnus, Somnambulismus, oben links M. Mentalis, oben rechts M. tibialis anterior, unten M. flexor digitorum superficialis

Im Vergleich von RBD vs. Pavor nocturnus, Somnambulismus, zeigt sich insbesondere für den M. mentalis und den M. flexor digitorum superficialis eine deutliche Abgrenzung unserer Testmethode von einem Zufallsbefund.

Mit einer Sensitivität von 80% bei einer Spezifität von 90% bei dem M. mentalis, sowie einer Sensitivität von 65% bei einer Spezifität von maximal 95% bei dem M. flexor digitorum superficialis. Lediglich die Werte des M. tibialis anterior fallen etwas geringer auf 65% Sensitivität bei 75% Spezifität aus.

Die hier gemessenen AUC Werte liegen im Bereich zwischen 0,699 und 0,850 (siehe Abbildung 20). Insgesamt ist somit eine gute Abgrenzbarkeit der RBD gegenüber den getesteten NREM-Parasomnien möglich.

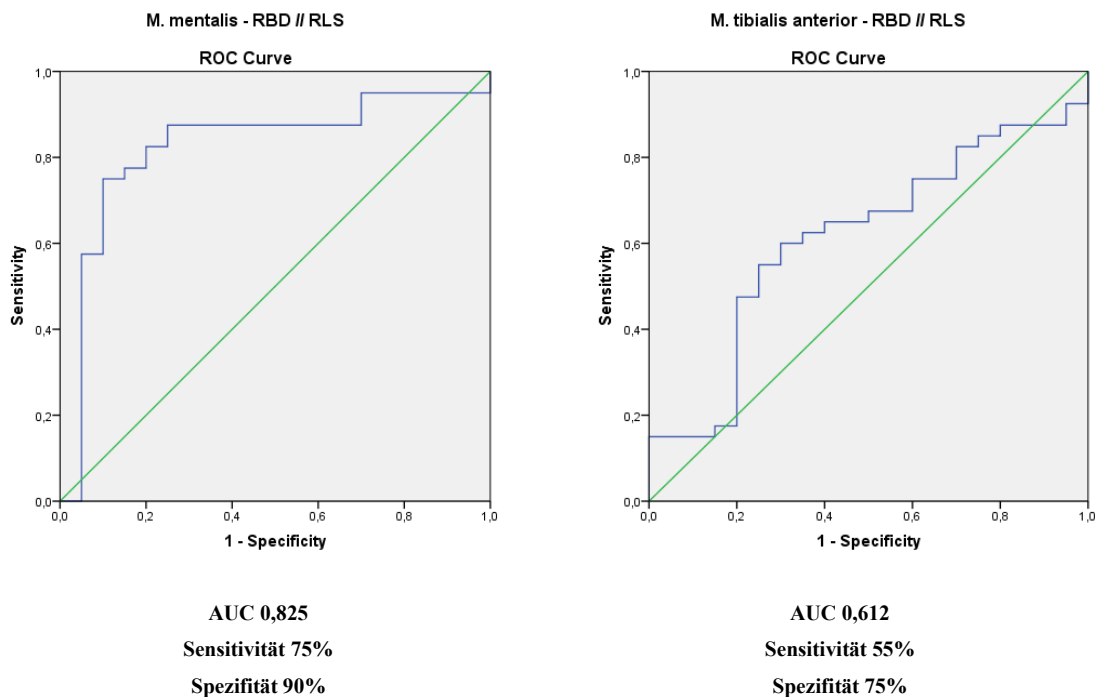


Abbildung 21 - ROC Kurven zur Abgrenzung von RBD gegen Restless-Legs-Syndrom (RLS), links M. Mentalis, rechts M. tibialis anterior

Mit einer Sensitivität von 75% bei einer Spezifität von 90% bei dem M. mentalis, sowie einer Sensitivität von 55% bei einer Spezifität von 75% bei dem M. tibialis anterior lässt sich RBD mittels unserer Messmethode gut von dem Restless-Legs-Syndrom (RLS) unterscheiden. Die Flächen unterhalb der ROC-Kurven liegen zwischen 0,612 und 0,825 (siehe Abbildung 21). Insgesamt ist somit auch bei dieser wichtigen Differenzialdiagnose eine gute Abgrenzbarkeit gegenüber der RBD möglich.

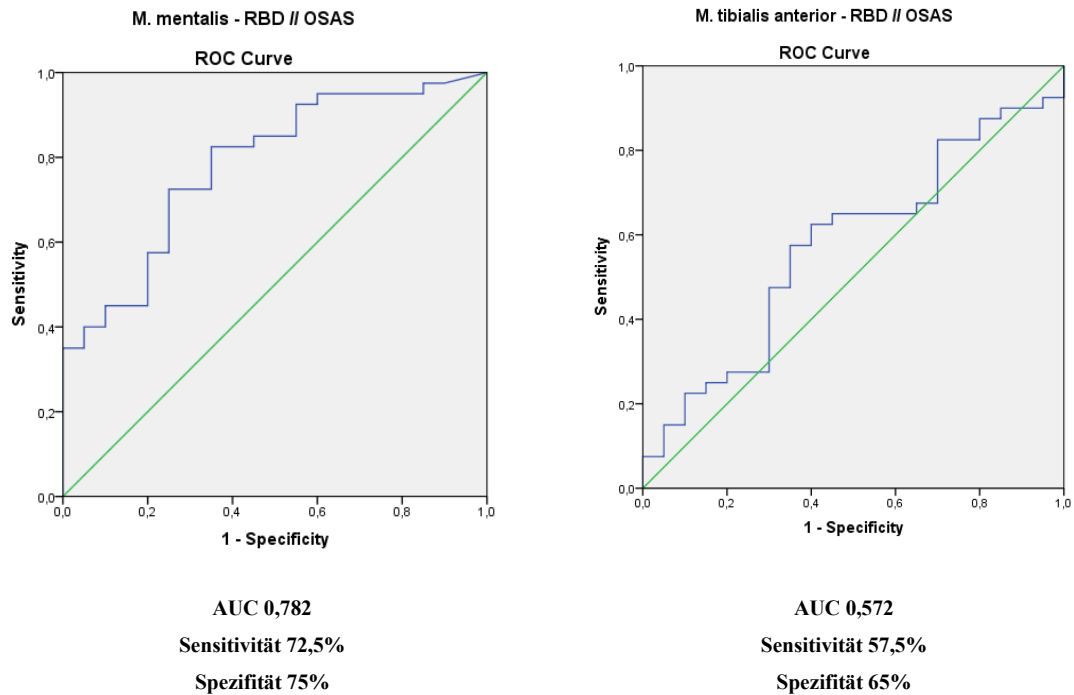


Abbildung 22 - ROC Kurven zur Abgrenzung von RBD gegen OSAS, links M. Mentalis, rechts M. tibialis anterior

Die dritte untersuchte Differenzialdiagnose der RBD, das Schlafapnoesyndrom (OSAS), kann mit einer Sensitivität von 72,5% bei einer Spezifität von 75% in der Ableitung des M. mentalis, sowie einer Sensitivität von 57,5% bei einer Spezifität von 65% in der Ableitung des M. tibialis anterior von der RBD unterschieden werden. Kritisch muss angemerkt werden, dass die AUC für den M. tibialis anterior lediglich bei 0,572 (siehe Abbildung 22) liegt. Dies lässt die Testgenauigkeit für diese Ableitung geringer ausfallen. In Kombination mit der zweiten Ableitung ist insgesamt aber eine relativ gute Abgrenzbarkeit möglich.

4.2.4 Ergebnisse der Videometrieauswertung

Die Ergebnisse der zeitlichen Übereinstimmung der einzelnen RBD Patienten sind in Abbildung 23 dargestellt. Hierbei ist ersichtlich, dass es bei jedem Patienten Bereiche gibt, die nur von der automatischen Methode (dunkelgrau), jedoch nicht von Hand erfasst wurden. Eine eingehende Diskussion dieses Befundes finden Sie in Kapitel 5.4 Diskussion der Videometrie.

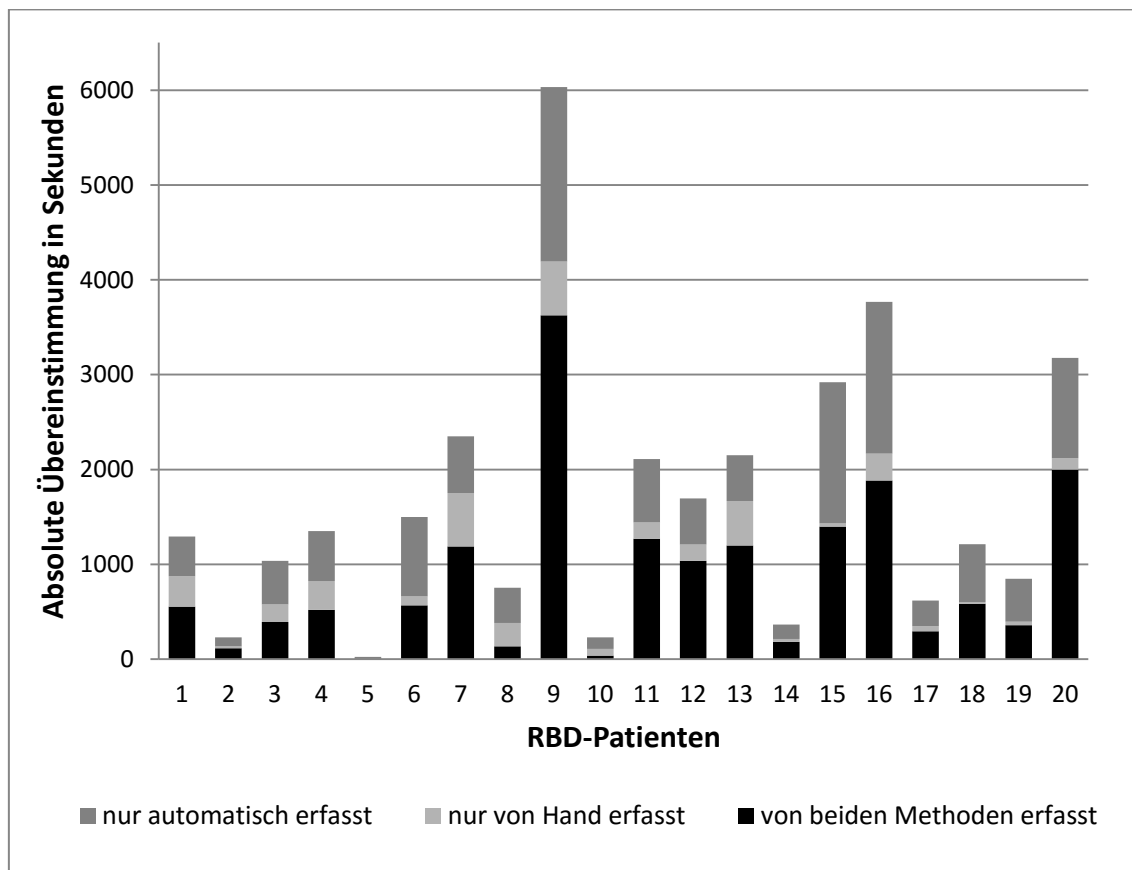


Abbildung 23 - Übereinstimmung der Videometrieauswertung in Sekunden. Auf der X-Achse sind die RBD Patienten 1 bis 20 abgebildet. Die Balken repräsentieren die Übereinstimmung in Sekunden (Ordinate). Der schwarze Balken zeigt hierbei den Bereich an, der von beiden Methoden, d.h. von Hand und mittels automatischer Analyse erkannt wurden. Darüber hellgrau ist der Bereich, der lediglich von Hand markiert, jedoch von der automatischen Methode nicht erfasst wurde. Dunkelgrau ist der Bereich der lediglich von der automatischen Methode erkannt wurde. Anmerkung: Bei Patient 5 und 10 ist aus Skalierungsgründen die Zeit, die von beiden Methoden erfasst wurde kaum sichtbar dargestellt, faktisch jedoch vorhanden.

Auch Patient 5 und 10 zeigen nur geringe Übereinstimmungen in Abbildung 23, dies ist mitunter der graphischen Skalierung geschuldet. In Zahlen beziffert zeigt sich eine Übereinstimmung zwischen 36% (Patient 10) und 73% (Patient 5).

Für die prozentuale **Gesamtübereinstimmung** aller 20 RBD Patienten konnte zwischen der automatischen Analyse und den von Hand gescorten Events, mittels der in Kapitel 3.2.4 Statistische Auswertung dargelegten Formel 2, eine arithmetische Übereinstim-

mung von 77 % ermittelt werden. Für die einzelnen RBD Patienten sind die Übereinstimmungswerte in Abbildung 24 dargestellt.

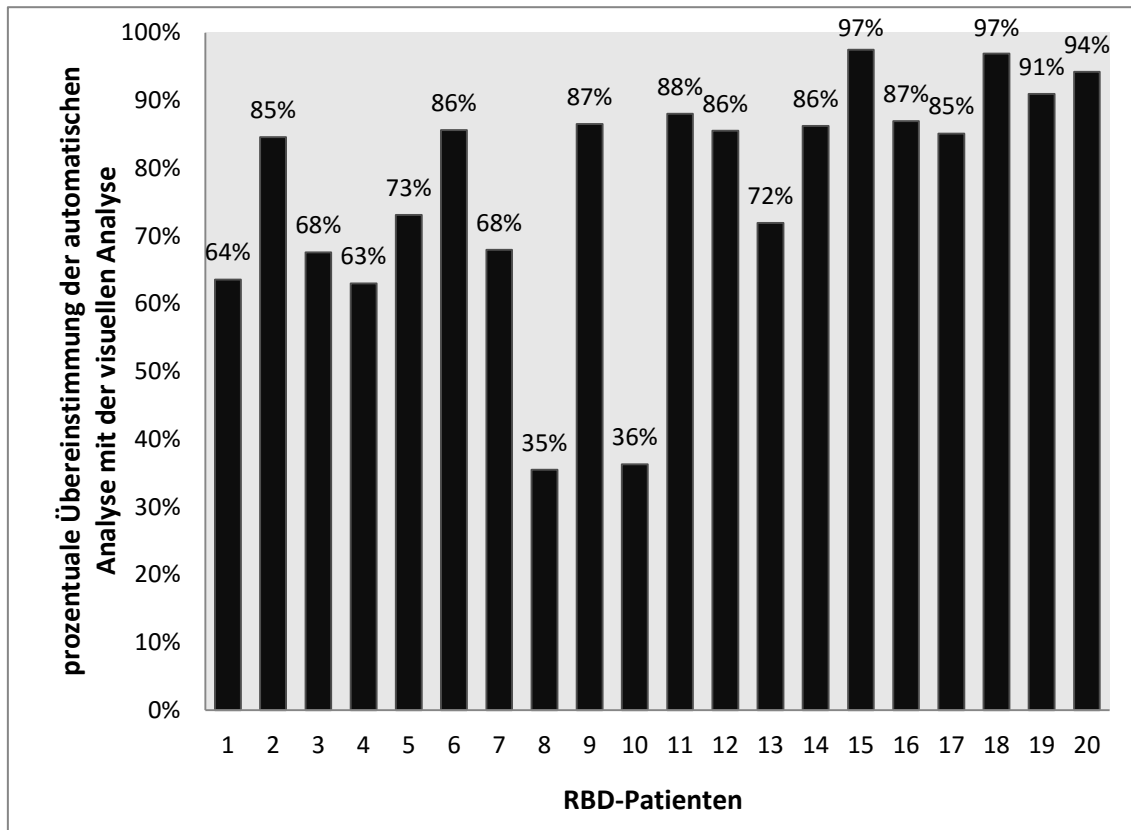


Abbildung 24 - Prozentuale Übereinstimmung der automatischen Methode mit den von Hand gescorten Ereignissen - Auf der X-Achse sind die RBD Patienten des Studienkollektivs abgebildet, die Ordinate zeigt die prozentuale Übereinstimmung. Es zeigen sich zwei „Ausreißer“ mit 36% (8) und 35% (10), jedoch auch Maxima von 97% Übereinstimmung bei Patient 15 und 18. Das arithmetische Mittel liegt bei 77%.

Hierbei ist zu erkennen, dass bis auf zwei „Ausreißer“ mit 36% bei Patient 8 und 35% bei Patient 10, eine sehr gute Übereinstimmung mit Maxima von bis zu 97% Übereinstimmung der automatischen Methode mit den von Hand markierten Methode zu finden sind.

Dies validiert zusätzlich die Methode. Mögliche Gründe für eine Rest Ungenauigkeit werden in der Diskussion eingehend beschrieben.

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Ergebnisse

Zu den Kardinalsymptomen der RBD gehört das Vorhandensein von pathologischen nächtlichen Verhaltensweisen. Für die Diagnostik, insbesondere bei fehlender Fremdanamnese ist eine vPSG mit Auswertung des EMG-Tonus im REM-Schlaf notwendig.

Grundsätzlich ist die Quantifizierung des EMG-Tonus für die Diagnostik der RBD nicht einheitlich geregelt. In der Definition der ICSD-2 wird lediglich von „excessive amounts of phasic or tonic EMG activity“ gesprochen. Die Klassifikation der ICSD ist bis heute unzureichend. Es müssen genaue „Cut-off“ Werte definiert werden, um eine Unterscheidung zwischen pathologisch vermehrter Aktivität und physiologischer Muskelaktivität treffen zu können. Die neue ICSD-3 hat deshalb spezielle Kriterien für RWA definiert.

Darüber hinaus beruht die Methode zur Quantifizierung der EMG Aktivität auf der Arbeit von Lapierre und Montplaisir, die 1992 entwickelt wurde. Damals wurden 5 RBD Patienten und 5 Kontrollen untersucht und die Unterscheidung in phasische und tonisch Muskelaktivität definiert. (Lapierre und Montplaisir, 1992), (Montplaisir et al., 2010)

Insbesondere die Verfügbarkeit evidenzbasierter Methoden, (die hier vorgestellte Methode LMI&SMI nach Mayer, Bestimmung des EMG-Tonus „any“ = phasisch + tonisch nach Frauscher siehe im weiteren Verlauf) mit ähnlich guter oder sogar besserer Aussagekraft, zeigt, dass die Methode den neueren Erkenntnissen nicht gerecht wird.

Weiterhin an dieser zeitaufwändigen, komplexen und entsprechend kostspieligen Methode festzuhalten erscheint mir insbesondere für die klinische Praxis äußerst fragwürdig. Zur Verdeutlichung sei erwähnt, dass Frauscher et al. 74066 3-Sekunden Miniepochen REM-Schlaf zeitintensiv für lediglich 60 Patienten in Ihrer Studie manuell ausgewertet und analysiert haben. (Frauscher et al., 2012) Hinzu kommt, dass es visuell kaum möglich ist, das 2- oder 4- fache der EMG-Amplitude sicher zu erkennen.

In dieser Arbeit ging es darum, die automatische Methode der EMG Auswertung zu validieren, um so die Probleme der Handauswertung der PSG Aufzeichnungen zu vereinfachen. Insbesondere der immense Zeitaufwand der Handauswertung, als auch die stets subjektive Wahrnehmung von Amplitudenhöhe während der Auswertung, stellen

nur einige Themen dar, die es nötig machen eine computergestützte EMG-Analyse Methode zu verwenden.

Wichtig ist die Unterscheidung zwischen RWA (REM-sleep without atonia) und RBD. Hierbei ist RWA nicht gleichzusetzen mit RBD. Wobei RWA ein Erscheinungsbild einer „subklinischen“ oder „präklinischen“ RBD sein kann. Die Früherkennung ist insofern kritisch zu betrachten, da nicht alle dieser Personen ein Fortschreiten der Erkrankung in ein klinisches Syndrom erleben. (Boeve et al., 2007b) Hinzu kommt, dass hierüber keine ausreichenden Daten vorhanden sind. Es gibt jedoch Daten von Iranzo, die nahelegen, dass sich die Progredienz der RBD in der Zunahme der Muskelaktivität im REM-Schlaf (RWA) widerspiegelt. (Iranzo et al., 2009) Die Erkennung allein durch die elektrophysiologische Untersuchung des Muskeltonus im REM-Schlaf ist jedoch nicht ausreichend. Dennoch bietet die PSG die Möglichkeit RBD Patienten die noch kein auffälliges nächtlich Verhalten im REM-Schlaf zeigen, bzw. dieses nicht in jeder Nacht präsentieren, durch den Verlust der Atonie herauszufiltern. Eine PSG muss jedoch mit synchroner Video-Audiometrie erfolgen, um abnormes Verhalten im REM-Schlaf sicher zu diagnostizieren. Auch in Anbetracht der Tatsache, dass in Zukunft ggf. eine neuroprotektive Therapie insbesondere mit Nebenwirkungen erforscht und eingesetzt wird, müssen mittels Diagnostik möglichst genau die Patienten aus dem Kollektiv der RBD Patienten gefiltert werden, bei denen ein Fortschreiten in eine Erkrankung des neurodegenerativen Formenkreises zu erwarten ist. Der Einsatz der automatischen Analyse (SMI & LMI) kann mit der im Folgenden aufgeführten Sicherheit ihren Beitrag dazu leisten, RBD einfach und sicherer zu diagnostizieren.

Für die Ableitung des M. mentalis wurden „Cut-off“ Werte für SMI 90,1 / hREM und LMI 43,1 / hREM ermittelt. (Sensitivität 72,5%, Spezifität 86,7%, AUC 0,819, p 0,002)

Für die Ableitung des M. tibialis anterior (TA) wurden „Cut-off“ Werte für SMI 323,0 / hREM und LMI 133,5 / hREM ermittelt. (Sensitivität 65%, Spezifität 63,3%, AUC 0,628, p 0,051)

Für die Ableitung des M. flexor digitorum superficialis (FDS) wurden „Cut-off“ Werte für SMI 124,3 / hREM und LMI 50,1 / hREM ermittelt. (Sensitivität 65%, Spezifität 95%, AUC 0,771, p 0,017)

Diese Werte beantworten die eingangs gestellte Frage, welche Muskelableitung am besten zur Differenzierung zwischen RBD und den untersuchten Differenzialdiagnosen

geeignet ist. Die M. mentalis Ableitung weist den höchsten AUC von 0,819 gefolgt von der FDS Ableitung (AUC 0,771) und nachkommend die TA Ableitung (AUC 0,628).

In den Gruppenvergleichen zeigte sich eine gute Abgrenzbarkeit der RBD insbesondere gegenüberüber Somnambulismus/Pavor nocturnus Patienten. Eine Sensitivität von 80% bei einer Spezifität von 90% in der M. mentalis Ableitung, sowie einer Sensitivität von 65% bei einer Spezifität von maximal 95% bei der FDS Ableitung. Lediglich die Werte des TA Ableitung fallen mit 65% Sensitivität bei 75% Spezifität etwas geringer aus AUC Werte zwischen 0,699 und 0,850.

Eine neue Methode von Kempfner, stellt das in der Schlafmedizin weit verbreitete Verfahren zur Quantifizierung von Muskelaktivität von Lapierre und Plaisir 1992 beschrieben, bzw. die geringfügige Modifikationen davon, ebenfalls in Frage. Sie weist RSWA im REM-Schlaf vollautomatisches nach. Die Implementierung eines Hypnogramms ist nicht notwendig, da basierend auf der EEG und EOG Kanälen zunächst zwischen REM und nicht REM (wach, NREM-Schlaf) unterschieden wird (Sensitivität 0,96 und Spezifität 0,93). Die abnormal hohe Muskelaktivität wird im EMG (M. submentalis kombiniert mit TA bds.) mittel Outlier-Methode (Ausreißer) detektiert. Die Anzahl von Ausreißern während des REM-Schlafs wurde zur Quantifizierung der Muskelaktivität verwendet. Die neue Methode nach Kempfner war in der Lage, automatisch zwischen iRBD (Sensitivität 0.92 und Spezifität 0.89), gesunden Kontrollen und Patienten mit periodischen Bein Bewegungsstörungen zu unterscheiden. (Kempfner et al., 2014) Limitierend in der Aussagekraft ist jedoch die Studiengröße anzumerken. (48 Probanden)

Auch diese Methode zeigt vergleichbar gute Werte der Sensitivität und Spezifität, wie die in dieser Arbeit untersuchte Methode (SMI & LMI) nach Mayer.

Auch die wichtige Differentialdiagnose des RLS kann mit einer Sensitivität von 75% bei einer Spezifität von 90% in der M. mentalis Ableitung, sowie einer Sensitivität von 55% bei einer Spezifität von 75% bei dem TA gut von der RBD unterschieden werden. AUC Werte liegen zwischen 0,612 und 0,825.

Auffällig ist, dass die Werte der OSAS Patienten, insbesondere für den SMI z.T. an die Werte der RBD Patienten herankommen. Ein erhöhter Tonus im M. mentalis durch eine nCPAP Therapie stellt eine mögliche Ursache dar. In Zahlen gesprochen lässt sich mittels der Methode dennoch eine Sensitivität von 72,5% bei einer Spezifität von 75% in der Ableitung des M. mentalis feststellen. Eine Sensitivität von 57,5% bei einer Spezifität von 65% in der Ableitung des TA ist leider als ungenügend anzusehen. Darüber

hinaus ist anzumerken, dass der Wertebereich der TA Ableitungen deutlich höher ist, als der der M. mentalis Ableitung. (Maximum ~1200/hREM vs. ~270/hREM). Dies ist für die LMI Werte in der TA Ableitung bereits definitionsgemäß so, da die miterfassten PLMs (0,5- 10 Sekunden) länger sind als die motorischen Ereignisse im M. Mentalis. (Vgl. auch Kapitel 3.2.2. Automatische EMG Analyse (SMI & LMI)) Dies zeigt mitunter die Limitierung der TA Ableitung zur Differenzierung zwischen den Differenzialdiagnosen auf. Kritisch muss hinzugefügt werden, dass die AUC für den TA lediglich bei 0,572 liegt. Statistisch gesehen kann die AUC zwischen 0 und 1 liegen, wobei 0,5 den schlechtesten Wert repräsentiert. Dies muss kritisch zur Kenntnis genommen werden.

Auch andere Arbeitsgruppen haben sich mit dem Thema der automatischen Analyse beschäftigt. Ihre Erkenntnisse sollen im Folgenden kurz dargelegt werden. 5 Studien zu computergestützten EMG-Scoring Methoden verwenden insgesamt 3 verschiedene Verfahren. Die Methode nach Mayer (SMI & LMI), die in dieser Arbeit untersucht wurde, ist eine davon und ist eingehend in Kapitel 3.2.2 Automatische EMG Analyse (SMI & LMI) erläutert.

Die Arbeitsgruppe Ferri und Kollegen, hat in 3 Studien dieselbe Methode beschrieben und verbessert. Das Verfahren wurde ohne bisher etablierte Regeln und Definitionen für den Muskeltonus entwickelt. Vielmehr haben Sie zunächst die Amplituden der EMG Aktivität analysiert und auf Basis dieser Daten ihre Methode entwickelt. Der „Sleep Atonia Index“ (AI) wurde berechnet. Dieser kann zwischen iRBD, MSA und Kontrollgruppen unterscheiden. Ein „Cut-off“ Wert von zunächst 0,7 spräche für die Diagnose der RBD. In einer späteren Korrektur des Amplitudensignals wurde die Aussagekraft des „Atonia Index“ zur Unterscheidung zwischen RBD und Kontrollgruppen verbessert. Höchste AI-Werte wurden bei jungen, gesunden Kontrollen gemessen, niedrigere bei älteren Kontrollen und OSAS Patienten. Noch niedriger AI-Werte hatten therapierte (Clonazepam 0,5-1 mg) und die niedrigsten AI-Werte wurden bei nicht-therapierte iRBD Patienten festgestellt. Bei diesen RBD Gruppen zeigten sich signifikant niedrigere AI-Werte gegenüber den Kontrollen. 74,4% aller iRBD Patienten zeigten einen AI < 0,9. Dieser „Cut-off“ Wert des „sleep atonia index“ für iRBD Patienten hat eine Sensitivität von 74,3% und einer Spezifität von 91,4%.

Für MSA Patienten konnte, wie oben bereits erwähnt, ein „sleep atonia index“ von AI < 0,8 mit einer Sensitivität und Spezifität von 100% festgehalten werden. (Ferri et al., 2010), (Ferri et al., 2008b), (Ferri et al., 2008a)

Auch diese computergestützte Methode von Ferri und Kollegen scheint vielversprechend, hat aber eine ähnlich geringe Spezifität und Sensitivität, wie die vorgestellten Daten.

Für die Methode (SMI & LMI) (Mayer et al., 2008) wurde in der vorliegenden Arbeit in der Ableitung des M. mentalis ähnlich gute Werte für Sensitivität (72,5%) und Spezifität (86,7%) (AUC 0,819) gefunden.

Eine Untersuchung nach Altersklassen konnte auf Grund der Größe und Altersverteilung der Studienpopulation nicht durchgeführt werden. Ebenso wurde nicht unterschieden zwischen therapierten und nicht therapierten Patienten. Dies müsste in folgenden Studien ggf. untersucht werden.

Die dritte Arbeitsgruppe von Burns und Kollegen hat ebenfalls ein weiteres computergestütztes Verfahren entwickelt, welches unter dem Namen STREAM publiziert wurde. Es wurden 23 Probanden untersucht, davon 17 mit neurodegenerativen Erkrankungen (davon hatten die Patienten folgende Diagnosen: „probable or possible“ RBD n=9, MSA n=5, PD n=6, DLB n=2, progressive supranukleäre Blickparese n=3, Olivopontocerebelläre Atrophie n=1) sowie 6 Kontrollen. Hierbei wurde mittels eines Computer-Algorithmus die Varianz des Kinn-EMG in allen 3-Sekunden Mini-Epochen berechnet. Aus den Varianzen des ruhigen NREM Schlafes wurde ein Schwellenwert für den REM-Schlaf gebildet. Übersteigt die Varianz des REM-Schlafs den Schwellenwert ergibt sich ein Messwert. Der Prozentsatz aller REM Mini-Epochen mit einer Varianz oberhalb des Schwellenwertes wurde als „supra-threshold REM EMG activity metric“ (STREAM) definiert. Ein STREAM „Cut-off“ Score von 15% zeigte für die „probable or possible“ RBD Patienten eine Sensitivität von 100% bei einer Spezifität von 71%. (Burns et al., 2007)

Die FDS Ableitung erreichte in der vorliegenden Arbeit mit der untersuchten Methode (SMI & LMI) im Bereich der Spezifität noch größere Werte (Sensitivität 65%, Spezifität 95%, AUC 0,771) als die M. mentalis Ableitung, wurde jedoch lediglich für RBD, Pavor nocturnus und Somnambulismus getestet. Weitere Studien sollten die übrigen Differenzialdiagnosen nachuntersuchen.

Dies deckt sich mit den Erkenntnissen die die Arbeitsgruppen um Frauscher und Iranzo 2012 veröffentlicht haben. Sie empfehlen zur Diagnostik die „SINBAR“ EMG-Montage, die den M. mentalis, FDS und den M. extensor digitorum brevis (EDB) beinhaltet. Jedoch wird hierbei zur Quantifizierung des EMG Tonus des M. mentalis „Any“

(sowohl tonische als auch phasische Aktivität) empfohlen. Für SINBAR-Montage (M. mentalis („phasisch“) mit beiden FDS und beiden EDB zeigte sich einen AUC von 0,990 (Cut-off Wert von 34%)

Für die klinische Praxis empfehlen die Autoren lediglich die Ableitung des M. mentalis und M. flexor digitorum superficialis beidseits. Hierfür wurde ein „Cut-off“ Wert von 32% (AUC 0,998), bei der Verwendung von 3-Sekunden Miniepochen, zur Differenzierung von RBD und Kontrollen gefunden. Die Arbeit zeigte damit, dass für die Diagnose der RBD die Unterscheidung zwischen phasischer und tonischer Aktivität in der M. mentalis Ableitung nicht mehr nötig ist. Ebenso führt das Hinzufügen einer Ableitung der Unteren Extremität nicht zu einer Verbesserung der Messgenauigkeit. Dies wurde sowohl für den TA als auch den EDB untersucht und beschrieben. Der zusätzliche Nutzen der TA-EMG Ableitung liegt laut den Autoren nur in der Diagnostik der PLMS. (Frauscher et al., 2012) Auch in unserer Arbeit, zeigte sich das die Werte für die TA Ableitung nicht sehr sensitiv und spezifisch waren. (AUC 0,628)

Die Autoren (Frauscher et al., 2012) fügen hinzu, dass durch das Weglassen der Unteren Extremität, zusätzlich das schwierige Problem zwischen PLMS und phasischer EMG Aktivität unterscheiden zu müssen, wegfällt.

Die Ende 2014 erschiene ICSD-3, empfiehlt zur umfassenden Bewertung der RBD weiterhin die Ableitung sowohl der unteren als auch der oberen Extremität.

5.2 Diskussion der Methode

5.2.1 Studiendesign

Ziel der Studie war die Untersuchung der automatischen Analyse von Polysomnographien von Patienten mit RBD und von differenzialdiagnostisch relevanten Diagnosen (Pavor nocturnus/Somnambulismus, Restless Legs Syndrom, obstruktive Schlafapnoe) zur Beurteilung der Sensitivität und Spezifität der Methode (SMI & LMI) (Mayer et al., 2008). Dabei erhielten alle Patienten mittels standardisierter Technik abgeleitete Polysomnographien, die routinemäßig durchgeführt wurde. Die Auswertung der Daten erfolgte retrospektiv, d.h. bei bekannter Diagnose, die nach ICSD-2 Kriterien bei den Patienten gestellt wurde. Für die vorliegende Fragestellung stellt dies eine sinnvolle Möglichkeit des Studiendesigns dar.

5.2.2 Validierung

Die Definition der Sensitivität und Spezifität bezieht sich streng genommen auf erkrankte und gesunde Personen, bei denen ein Testergebnis unterschieden und beurteilt wird. Die Spezifität beschreibt hierbei den Anteil der richtig negativ getesteten. In der vorliegenden Arbeit wird die Sensitivität und Spezifität jedoch von RBD Erkrankten gegen Patienten mit differentialdiagnostisch relevanten Erkrankungen untersucht, um die entsprechenden „Cut-off“-Werte der Methode gegenüber diesem, im klinischen Alltag wichtigen, Kollektiv zu bestimmen.

5.2.3 Patientenkollektiv

Zur Auswahl der Patienten muss ergänzend angeführt werden, dass der Vergleich der RBD-Patienten mit den Kontrollen nicht „age and sex matched“ durchgeführt wurde. Dies muss bei der Interpretation der Daten berücksichtigt werden.

Außerdem stehen für die Untersuchung der Abgrenzbarkeit der Diagnosen durch die Ableitung der Potentiale des M. flexor digitorum superficialis, lediglich Messwerte für RBD- und Pavor nocturnus/Somnambulismus Patienten zur Verfügung. Die hier gefundenen Werte sind jedoch vielversprechend, sodass eine gute Abgrenzbarkeit möglich ist. Für RLS und OSAS Patienten sollte dies in weiterführenden Studien untersucht werden, um auch hier eine Abgrenzbarkeit in dieser Ableitung zu bestätigen bzw. zu widerlegen.

Die Verteilung des Schweregrads der RBD innerhalb des Patientenkollektivs nach der RBDSS war recht heterogen. So gab es Patienten mit über >50 Events in der Kategorie RBDSS $3.0 \leq x \leq 3.1$, d.h. mit axialen Bewegungen einschließlich aus dem Bett fallen und andere Patienten, die nur sehr gering ausgeprägte Verhaltensweisen aufwiesen. Inwiefern das Patientenkollektiv repräsentativ für die verschiedenen Ausprägungsstadien einer RBD ist, kann nur spekuliert werden.

Ferner ist anzumerken, dass bei zwei RBD-Patienten (7, 9) bei bekannter OSAS zeitgleich in der Nacht der Polysomnographie eine nCPAP-Therapie erfolgte. Eine fragliche Beeinflussung der Indices muss bei der Interpretation der Daten Berücksichtigung finden.

5.3 Diskussion der automatische Analyse mittels EDF-Trace

Die Automatisierung der Auswertung ist ein wichtiges Ziel, um den diagnostischen Prozess vereinfachen, beschleunigen und international vereinheitlichen zu können. Die verwendete Software **EDFTrace v0.63PPPMI** wurde hierfür im Schlaflabor Marburg

entwickelt. (Dr. rer. nat. Karl Kesper) Der verwendete Algorithmus der EMG-Analyse wurde eingehend in Kapitel 3.2.2 Automatische EMG Analyse (SMI & LMI) beschrieben und ist klar definiert. Neben den o.g. Vorteilen der Automatisierung, können hiermit größere Patientenkollektive in Zukunft verglichen und untersucht werden, die dann im Rahmen weiterer Studien die Diagnostik weiter verbessern können.

Selbstverständlich sind systemische Fehler in der Datenverarbeitung wie beispielsweise durch Kurvenglättung o.ä. nicht gänzlich auszuschließen. Dennoch stellt eine computergestützte Analyse eine objektivere Methode dar, als ein mühsam von Hand ausgewertetes Analyseverfahren, welches ausschließlich auf visueller Erkennung durch geschultes Fachpersonal beruht. Um eine zuverlässige Auswertung zu gewährleisten, wird jedoch weiterhin u.a. zum Erkennen von Artefakten in Polysomnographien Fachpersonal von Nöten sein.

5.4 Diskussion der Videometrieauswertung

Zusätzliche Validierung des Algorithmus: Die Ergebnisse der Videometrieauswertung legen mit einer durchschnittlichen Übereinstimmung von 77% einen guten Wert da. Hierbei ist nicht außer Acht zu lassen, dass alle Videoaufzeichnungen der 20 RBD Patienten in mühsamer Einzelarbeit in Echtzeit abgespielt und alle sicht- und hörbaren Ereignisse mittels RBDSS (Sixel-Döring et al., 2011) markiert wurden. Trotz höchster Konzentration und Motivation, sowie teilweise mehrfacher Ansicht von Video-Passagen wurden mit Sicherheit einzelne Bewegungen nicht erkannt. Eine Restunsicherheit bleibt insbesondere bei der Beurteilung von Bewegungen, die unter der Bettdecke stattgefunden haben. Kritisch muss angemerkt werden, dass die Genauigkeit der Zeiterfassung auf eine Hundertstelsekunde optimistisch gewählt wurde. Ob Events mit bloßem Auge hinreichend genau markiert werden können, bleibt fraglich.

Eine hohe Übereinstimmung bei dem Zustand „von Hand erfasst, Automatisch jedoch nicht“ stellt in Hinblick auf die Methode eine fragliche Situation dar. Dies würde bedeuten, dass in der Videoaudiometrie eine Bewegung oder Geräusch sichtbar bzw. hörbar gewesen sei, welches von der automatischen Analyse jedoch nicht erfasst wurde. Restriktiv ist folgendes anzumerken: Die Entstehung von Geräuschen/Lauten kann meiner Einschätzung nach, auch ohne die Aktivierung des M. mentalis entstehen. Auch Bewegungen des Rumpfes können theoretisch ohne Aktivierung der 5 untersuchten Muskelableitungen auftreten. Auch die Tatsache das passive Rückstellbewegungen im Sinne der Schwerkraft auftraten, die ohne EMG-Aktivierung abliefen, ist denkbar. Die Auto-

ren Frauscher et. al. haben ebenfalls die pathologischen Verhaltensweisen im Video mit den EMG-Ereignissen verglichen. Hierbei fanden sie eine Übereinstimmung der Muskelaktivität in der SINBAR-Montage (M. mentalis + FDS + EDB) mit der synchronisierten Videoaufzeichnung von 95%. Bei Berücksichtigung ausschließlich der M. mentalis Ableitung, zeigte sich eine Übereinstimmung von lediglich 35%. Dies bekräftigt meine zuvor beschriebene These. (Frauscher et al., 2012)

Insgesamt zeigt sich in der vorliegenden Arbeit eine prozentuale Übereinstimmung aller RBD Patienten zwischen der automatischen Analyse und den von Hand ermittelten Ereignissen, eine arithmetische Übereinstimmung von 77 %. Für die M. mentalis Ableitung konnte nach der Methode (SMI & LMI) (Mayer et al., 2008) eine Sensitivität von 72,5% bei einer Spezifität von 86,7% berechnet werden. (AUC 0,819, p 0,002) Für die TA Ableitung ergab sich eine Sensitivität von 65% bei einer Spezifität von 63,3%. (AUC 0,628, p 0,051) Die FDS* Ableitung erreichte eine Sensitivität von 65% bei einer Spezifität von 95%. (AUC 0,771, p 0,017)

Auch auf Grund der Videoqualität konnten Bewegungen z.T. nicht mehr dezidiert aufgetrennt werden. Ferner kam es vor, dass Patienten mit dem Rücken zur Kamera geschlafen haben und für einen bestimmten Zeitraum, ein Körperteil nicht komplett einsehbar war.

Die genannten und weitere Fehlerquellen sind möglich, dennoch spiegeln die Werte eine gute Übereinstimmung mit 77% wieder.

Ebenso lässt sich jedoch aus den Ergebnissen ableiten, dass die automatische Analyse deutlich mehr Ereignisse erkennt, als es mir nach bestem Wissen und Gewissen mit bloßem Auge möglich war. (Vergleiche hierzu Abbildung 23) Dies kann einerseits, wie oben bereits beschrieben, an einem systematischen Fehler im Auswertalgorithmus liegen, oder aber für die Präzision des Algorithmus und seinem Vorteil gegenüber der mühsamen (stets subjektiven) Hand-Auswertung sprechen.

Eine direkte Validierung der einzelnen Ableitungen (M. mentalis, M. flexor digitorum superficialis rechts und links, sowie M. tibialis anterior rechts und links) konnte leider nicht erfolgen, da Ereignisse visuell zu gesamten Ereignissen zusammen gefasst wurden. Ein Beispiel: der Patient hebt im REM-Schlaf den rechten Arm und beginnt etwas später mit dem linken Bein zu zucken, beendet jedoch die Arm Bewegung bevor das Bein zur Ruhe kommt. Solche Ereignisse wurden jedoch in der Handauswertung als ein Event zusammengefasst. (Beginn Arm bis Ende Bein) Dieser Gedanke wurde auch in

der SINBAR Beurteilung aufgegriffen. Hier werden überlappende Ereignisse als eine kontinuierliche Muskelaktivität behandelt. (Frauscher et al., 2012)

Es wurden also alle Muskelgruppen zusammen betrachtet, so dass es rein theoretisch möglich ist, dass die automatische Methode eine Muskelkontraktion am Arm festgestellt hat, in der Videometrie jedoch eine Beinbewegung markiert wurde.

Die Videometrie Analyse validiert (mit den zuvor genannten Unsicherheiten) zusätzlich zum ersten Teil der Arbeit die Methode der automatischen Analyse der EMG Amplitude mittels Short Muscle Activity Index (SMI) und Long Muscle Activity Index (LMI), da bei bekannter Diagnose der Patienten retrospektiv die Übereinstimmung der automatisch detektierten pathologischen Krankheitsmerkmale mit visuell detektierten Krankheitsmerkmalen systematisch abgeglichen wird. Es konnte gezeigt werden, dass die automatische Auswertung gut mit den visuell gescorten Ereignissen korreliert (zu 77%).

6 Ausblick

In dieser Studie konnte unter aufwändiger Analyse und Technik gezeigt werden, dass die untersuchte Methode nach Mayer (Mayer et al., 2008) zur Quantifizierung des Muskeltonus mittels LMI und SMI eine sinnvolle Methode zur Abgrenzung von RBD Patienten gegenüber differenzialdiagnostisch relevanten Diagnosen (Pavor nocturnus / Somnambulismus, RLS, OSAS) ist. In Hinblick auf die Sensitivität und Spezifität der Methode zeigen sich insbesondere für die Ableitungen am M. mentalis und am M. flexor digitorum superficialis vielversprechende Ergebnisse. Um die Ergebnisse des M. flexor digitorum superficialis objektivieren zu können, sollten auch entsprechende Untersuchungen bei RLS und OSAS Patienten durchgeführt werden. Ob die Ableitungen des M. tibialis anterior ausreichend sind, sollte in weiteren Studien kritisch kontrolliert werden.

Um die Methode zu etablieren sollten die „Cut-off“ Werte ggf. an größeren Studienpopulationen weiter untersucht und im Sinne einer QM-Maßnahme validiert werden. Auch eine Verbesserung der automatischen Analyse Software mit einem bedienungsfreundlicherem Menü, Stapelverarbeitungen, ggf. internationaler Sprache, etc. sind nötig.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass es sich hierbei um eine gangbare Methode handelt, die nicht-invasiv die Möglichkeit bieten, die oft schwierige Diagnose der REM-Schlaf-Verhaltensstörung mit entsprechender Sicherheit zu stellen.

Hierfür sind lediglich die routinemäßig erfassten vPSG-Daten von Nöten, die dann durch entsprechend geschultes Personal zeitsparend ausgewertet werden könnte.

Speziell in Hinblick auf die Assoziation der RBD mit α -Synukleinopathien, z.B. der Parkinson-Krankheit, der Demenz vom Lewy-Körper-Typ, sowie die Multisystematrophie und der ggf. zukünftig spannende Frage der neuroprotektiven Therapie, (sowie ihren möglichen Nebenwirkungen) ist es umso wichtiger, die Diagnose der RBD sicher und effizient zu stellen. Dies unterstreicht nicht nur den klinischen Stellenwert der REM-Schlaf-Verhaltensstörung, sondern hebt auch den akademischen Wert dieser Arbeit hervor.

7 Zusammenfassung

Das menschliche Bewusstsein besteht im Wesentlichen aus drei Zuständen. Wachen, NREM-Schlaf und REM („rapid eye movement“-)Schlaf. Diese drei Zustände sind durch eine Reihe von Einflüssen, insbesondere durch das zentrale Nervensystem komplex reguliert. Die REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD) ist eine von über 80 in der Internationalen Klassifikation von Schlafstörungen (ICSD-3, 2014) beschriebenen Störungen. Kardinalsymptom ist das Auftreten von nächtlichen abnormalen Verhaltensweisen, sowie messbaren Muskeltonuserhöhungen im REM-Schlaf. Aktuell wird davon ausgegangen, dass RBD Patienten ihre Träume ausagieren. Oftmals handelt es sich um aggressive Traum inhalte, wie Angriffe, Verfolgungen oder Bedrohungen des Individuums durch Tiere oder unbekannte Personen. Auch Vokalisationen wie Reden, Schreien, Lachen, etc. sind möglich. Ernsthaft e Verletzungen, sowie Schlafunterbrechungen können die Folge sein.

Epidemiologische Daten zur Prävalenz und Inzidenz der RBD sind aktuell unzureichend. Ätiologisch kann zwischen einer idiopathischen und sekundären Form im Rahmen von neurodegenerativen Erkrankungen, Medikamenten assoziiert, sowie bei Alkoholkonsum unterschieden werden. Die Tatsache, dass RBD mit α -Synukleinopathien wie der Parkinson-Krankheit, der Demenz vom Lewy-Körper-Typ oder der Multisystematrophie assoziiert sein kann, hat zu einer starken Zunahme des Forschungsinteresses in den letzten Jahren geführt. Ergebnisse aus Studien zur Entwicklung von neuroprotektiven respektive krankheitsmodifizierenden Therapien müssen abgewartet werden.

Von herausragender Bedeutung ist deshalb eine sichere und effiziente Diagnostik. Die elektromyographisch messbare intermittierende Muskeltonuserhöhung, bzw. der Verlust der Muskelatonie im REM-Schlaf, sind Charakteristika der RBD und werden in Kombination mit der Dokumentation der pathologischen Verhaltensweisen in der Videoaudio-Polysomnographie zur Diagnostik verwendet. Die Quantifizierung des EMG-Tonus ist komplex und bisher nicht einheitlich geregelt. Zusätzlich findet die Auswertung zeitintensiv von Hand statt. Deshalb besteht enormes Interesse an der Entwicklung eines validen computergestützten EMG-Analyseverfahrens.

In den letzten Jahren wurden verschiedene Verfahren zur Quantifizierung von motorischen Aktivierungen vorgeschlagen. (Consens et al., 2005), (Bliwise et al., 2006), (Frauscher et al., 2012) Derzeit gibt es hierfür jedoch keine einheitlichen „Cut-Off“-Werte. In der Definition der ICSD-2 wird lediglich von einer „exzessiven Muskelaktivi-

tät“ gesprochen. (American Academy of Sleep Medicine, 2005)

In dieser Studie wurde die automatische EMG-Analyse (Mayer et al., 2008) von Polysomnographien von RBD (n=20), Schlafwandeln/Pavor nocturnus (n=10), RLS (n=10) und OSAS (n=10) Patienten untersucht, um die Methode zu validieren und Sensitivität und Spezifität der Methode zu bestimmen. Hierfür wurde anhand der EMG-Ableitungen des M. mentalis, M. flexor digitorum superficialis bds.(FDS)* und des M. tibialis anterior bds. (TA) unter Berechnung der SMI & LMI Werte mittels der Software EDFTrace (Schlaflabor Marburg), entsprechende „Cut-off“ Werte bestimmt.

Für die M. mentalis Ableitung konnte nach der Methode (SMI & LMI) (Mayer et al., 2008) eine Sensitivität von 72,5% bei einer Spezifität von 86,7% berechnet werden. Als „Cut-off“ Werte für die M. mentalis Ableitung wurde entsprechend ein SMI von 90,1 /hREM und ein LMI von 43,1 /hREM ermittelt. (AUC 0,819, p 0,002)

Für die TA Ableitung ergab sich eine Sensitivität von 65% bei einer Spezifität von 63,3%. Für die Summe der beiden TA Ableitungen wurden „Cut-off“ Werte für den SMI von 323,0 /hREM und den LMI von 133,5 /hREM ermittelt. (AUC 0,628, p 0,051)

Die FDS* Ableitung erreichte eine Sensitivität von 65% bei einer Spezifität von 95%. „Cut-off“ Werte für die Summe der beiden FDS Ableitungen sind für den SMI 124,3 /hREM und den LMI 50,1 /hREM. (AUC 0,771, p 0,017)

Als zusätzliche Validierung des Algorithmus wurde die Übereinstimmung der automatischen Analyse mit der von Hand ausgewerteten synchronisierten Video-PSG ermittelt. Es zeigte sich eine durchschnittliche prozentuale Übereinstimmung der automatischen Analyse mit der handgescorten Analyse von 77% für die RBD Patienten. Dies erscheint ein guter Wert zu sein, da Bewegungen beispielweise des Rumpfes theoretisch ohne Aktivierung der fünf untersuchten Muskelableitungen auftreten können.

In Hinblick auf die Sensitivität und Spezifität wurden insbesondere für die M. mentalis und FDS EMG Ableitungen vielversprechende Ergebnisse gefunden.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass es sich hierbei um eine gangbare Methode handelt, die nicht-invasiv die Möglichkeit bietet, die oft schwierige Diagnose der REM-Schlaf-Verhaltensstörung mit entsprechender Sicherheit zu stellen und diese gegen die genannten Differenzialdiagnosen abzugrenzen. Hierfür ist lediglich die routinemäßig erfasste vPSG-(incl. FDS Ableitung) erforderlich, die mittels der automatischen Analyse zeitsparend ausgewertet werden kann. Für eine erfolgreiche Etablierung der Methode, sollten die „Cut-off“ Werte ggf. an größeren Studienpopulationen weiter nachgeprüft werden.

* nur für RBD und Somnambulismus/Pavor nocturnus Patienten

8 Summary

Human states of being basically consists of three states: Awake state, NREM sleep and REM (rapid eye movement) sleep. These three states are regulated by a complex system of generators in the central nervous system.

REM Sleep Behavior Disorder (RBD) is a parasomnia described among 80 other sleep disorders in the International Classification of Sleep Disorders. (ICSD-3, 2014) It is characterized by the occurrence of abnormal nocturnal behaviors, as well as by an increase of skeletal muscle activity during REM sleep. Currently the disorder is defined by acting out dreams. The content of the patient's dream is often aggressive, with attacks, threats or persecution of the individual by animals or unknown persons. Also vocalizations such as talking, shouting, laughing, etc. are possible. Serious injury and sleep interruption may result.

Current epidemiological data on the prevalence and incidence of RBD are inadequate. The aetiology distinguishes between idiopathic RBD and secondary forms in context of neurodegenerative diseases, drug associated and alcohol consumption. In particular, the association with neurodegenerative diseases i.e. mainly alpha-synucleinopathies such as PD, DLB or MSA, have led to a strong increase of research interest in recent years. The fact that RBD may be a prodromal stage of alpha-synucleinopathies leads to the need developing neuroprotective or disease modifying therapies. Results from these studies are not yet available. Therefore it is important to find a reliable and efficient way to diagnose patients.

RBD is characterized by an abnormal intermittent increased muscle tone, measurable in the electromyographic (EMG) recordings of polysomnography (PSG). The diagnosis of RBD requires loss of muscle atonia in REM sleep (RWA) in combination with documented motor activity in the video-audio-PSG. The quantification of EMG tonus is complex and not uniform yet. In addition, the hand scoring is extremely time-consuming. Therefore, there is great interest in the development of a valid computerized EMG analysis method.

In recent years, various quantification methods of EMG tonus have been proposed. (Consens et al., 2005), (Bliwise et al., 2006), (Frauscher et al., 2012) Unfortunately there are no current uniform standards of cut-off values defined in order to differentiate between normal and abnormal EMG-tones. The ICSD-2 only mentioned an "excessive

amount of phasic or tonic EMG activity.“ (American Academy of Sleep Medicine, 2005)

In this study the automatic computerized EMG analysis was further investigated. It was developed by Mayer and Kesper and uses indices to describe muscle activity during sleep. (Mayer et al., 2008) Polysomnographies of RBD (n=20), sleepwalking/night terrors (n=10), restless legs syndrome (n=10) and obstructive sleep apnea syndrome patients (n=10) were studied to validate the computerized analysis and to determine the sensitivity and specificity of this method (SMI & LMI). For this purpose SMI and LMI values were calculated by using the software EDFTrace (sleep laboratory Marburg, Germany), based on the EMG recordings of the mentalis muscle, flexor digitorum superficialis* (FDS) and tibialis anterior muscle (TA).

The mentalis muscle has a sensitivity of 72.5% and a specificity of 86.7%. Cut-off values for the mentalis muscle for SMI were 90.1 /h REM and LMI 43.1 /h REM. (AUC 0.819, p 0,002) TA showed a low sensitivity of 65% and a specificity of 63.3%. For the sum of the two TA EMG channels, cut-off values were 323.0 /h REM for SMI and 133.5 /h REM for LMI. (AUC 0.628, p 0.051) The FDS channels had a sensitivity of 65% and a specificity of 95%. The corresponding cut-off values for the sum of right and left FDS EMG channel were for the SMI 124.3 /h REM and LMI 50.1 /hREM (AUC 0.771, p 0.017).

To provide additional validation of the algorithm, consistency of the automatic analysis and of the manually scored video-PSG was performed. For the RBD patients a percent agreement of 77% was determined. This seems to be a good value, as e.g. movements of the torso can theoretically occur without activation of the five analysed EMG channels.

In terms of sensitivity and specificity of the method, promising results were especially found for EMG recordings of the mentalis and FDS muscle.

In summary the computerized EMG analysis is a feasible, non-invasive method to assess RBD diagnosis with appropriate reliability. With this method (SMI & LMI) it is possible to distinguish between RBD, sleepwalking, OSA and RLS. The method can be performed in routine vPSG (including recording of flexor digitorum superficialis) and scored automatically fast and properly.

However, to establish this method, cut-off values should be reproduced in larger study populations.

*only for RBD and sleepwalking / night terrors patients

9 Literaturverzeichnis

1. Akyol, Kiylioglu et al. Iron deficiency anemia and restless legs syndrome: is there an electrophysiological abnormality? *Clin Neurol Neurosurg.* 2003; 106 (1): 23–7.
2. Allen, Picchietti et al. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. *Sleep Medicine.* 2003; 4 (2): 101–19.
3. American Academy of Sleep Medicine. Das AASM-Manual zum Scoring von Schlaf und assoziierten Ereignissen: Regeln, Technologie und technische Spezifikationen. 1 Aufl. Heidelberg, Neckar: Steinkopff; 2007.
4. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual. 2 Aufl. Westchester: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
5. Andrews, Erion et al. Ghrelin promotes and protects nigrostriatal dopamine function via a UCP2-dependent mitochondrial mechanism. *J Neurosci.* 2009; 29 (45): 14057–65.
6. Arai, Kato et al. Pure autonomic failure in association with human alpha-synucleinopathy. *Neurosci Lett.* 2000; 296 (2-3): 171–3.
7. Berger. Sex and the Risk of Restless Legs Syndrome in the General Population. *Arch Intern Med.* 2004; 164 (2): 196.
8. Bliwise, He et al. Quantification of electromyographic activity during sleep: a phasic electromyographic metric. *J Clin Neurophysiol.* 2006; 23 (1): 59–67.
9. Boeve. REM sleep behavior disorder. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2010; 1184 (1): 15–54.
10. Boeve, Dickson et al. Insights into REM sleep behavior disorder pathophysiology in brainstem-predominant Lewy body disease. *Sleep Med.* 2007a; 8 (1): 60–4.
11. Boeve, Silber et al. Clinicopathologic correlations in 172 cases of rapid eye movement sleep behavior disorder with or without a coexisting neurologic disorder. *Sleep Med.* 2013.
12. Boeve, Silber et al. Melatonin for treatment of REM sleep behavior disorder in neurologic disorders: results in 14 patients. *Sleep Med.* 2003; 4 (4): 281–4.
13. Boeve, Silber et al. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain.* 2007b; 130 (11): 2770–88.
14. Boissard, Fort et al. Localization of the GABAergic and non-GABAergic neurons projecting to the sublaterodorsal nucleus and potentially gating paradoxical sleep onset. *Eur J Neurosci.* 2003; 18 (6): 1627–39.
15. Boissard, Gervasoni et al. The rat ponto-medullary network responsible for paradoxical sleep onset and maintenance: a combined microinjection and functional neuroanatomical study. *Eur J Neurosci.* 2002; 16 (10): 1959–73.
16. Borbély. Das Geheimnis des Schlafs: Neue Wege und Erkenntnisse der Forschung. Stuttgart: Dt. Verlagsanst; 1984.
17. Braak, Del Tredici et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003; 24 (2): 197–211.

18. Burns, Consens et al. EMG variance during polysomnography as an assessment for REM sleep behavior disorder. *Sleep*. 2007; 30 (12): 1771–8.
19. Consens, Chervin et al. Validation of a polysomnographic score for REM sleep behavior disorder. *Sleep*. 2005; 28 (8): 993–7.
20. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). S1 Leitlinie Restless-Legs-Syndrom (RLS) und Periodic Limb Movement Disorders (PLMD). Sonderauszugsausg. Stuttgart, New York, NY: Thieme; 2012.
21. DGSM, Mayer et al. S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/ Schlafstörungen. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM). *Somnologie*. 2009 (Band 13, Supplement 1).
22. DGSM, Schulz, Geisler, Rodenbeck, Hrsg. Kompendium Schlafmedizin für Ausbildung, Klinik und Praxis: 11. Erg. Lfg. 12/07. Losebl.-Ausg. Landsberg Lech: Ecomed-Verl.-Ges; 2007.
23. Dickson, Liu et al. Widespread alterations of alpha-synuclein in multiple system atrophy. *Am J Pathol*. 1999; 155 (4): 1241–51.
24. Eisensehr, Linke et al. Increased muscle activity during rapid eye movement sleep correlates with decrease of striatal presynaptic dopamine transporters. IPT and IBZM SPECT imaging in subclinical and clinically manifest idiopathic REM sleep behavior disorder, Parkinson's disease, and controls. *Sleep*. 2003; 26 (5): 507–12.
25. Ekbom. Restless legs: A clinical study of a hitherto overlooked disease in the legs characterized by peculiar parasthesia ("Anxietas tibiærum"), pain and weakness and occurring in two main forms, Asthenia crurum paraesthetica and asthenia crurum dolorosa ; a short review of paresthesias in general. Kungl. Karolinska Inst., Akad. avh.-- Stockholm, 1945. Stockholm: Hæggström; 1945.
26. Fantini, Corona et al. Aggressive dream content without daytime aggressiveness in REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 2005a; 65 (7): 1010–5.
27. Fantini, Ferini-Strambi et al. Idiopathic REM sleep behavior disorder: toward a better nosologic definition. *Neurology*. 2005b; 64 (5): 780–6.
28. Ferri, Franceschini et al. Searching for a marker of REM sleep behavior disorder: submental muscle EMG amplitude analysis during sleep in patients with narcolepsy/cataplexy. *Sleep*. 2008a; 31 (10): 1409–17.
29. Ferri, Manconi et al. A quantitative statistical analysis of the submental muscle EMG amplitude during sleep in normal controls and patients with REM sleep behavior disorder. *J Sleep Res*. 2008b; 17 (1): 89–100.
30. Ferri, Rundo et al. Improved computation of the atonia index in normal controls and patients with REM sleep behavior disorder. *Sleep Med*. 2010; 11 (9): 947–9.
31. Frauscher, Iranzo et al. Normative EMG Values during REM Sleep for the Diagnosis of REM Sleep Behavior Disorder. *SLEEP*. 2012.
32. Gagnon, Postuma et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder and neurodegenerative diseases. *The Lancet Neurology*. 2006; 5 (5): 424–32.
33. Gervasoni, Peyron et al. Role and Origin of the GABAergic Innervation of Dorsal Raphe Serotonergic Neurons. *The Journal of Neuroscience*. 2000; 20 (11): 4217–25.
34. Giles, Lasserson et al. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 (1): CD001106.

35. Hendricks, Morrison et al. Different behaviors during paradoxical sleep without atonia depend on pontine lesion site. *Brain Res.* 1982; 239 (1): 81–105.
36. Hening, Walters et al. Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: the REST (RLS epidemiology, symptoms, and treatment) primary care study. *Sleep Med.* 2004; 5 (3): 237–46.
37. Howell. Parasomnias: an updated review. *Neurotherapeutics.* 2012; 9 (4): 753–75.
38. Iranzo, Aparicio. A lesson from anatomy: focal brain lesions causing REM sleep behavior disorder. *Sleep Med.* 2009; 10 (1): 9–12.
39. Iranzo, Ratti et al. Excessive muscle activity increases over time in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep.* 2009; 32 (9): 1149–53.
40. Jouvet, Delorme. Locus coeruleus et sommeil paradoxal. *C R Seances Soc Biol Fil.* 1965; 159 (7): 895–9.
41. Kavanagh, Siddiqui et al. Restless legs syndrome in patients on dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2004; 43 (5): 763–71.
42. Kempfner, Sorensen, Helge B D et al. Early automatic detection of Parkinson's disease based on sleep recordings. *J Clin Neurophysiol.* 2014; 31 (5): 409–15.
43. Kunz, Bes. Melatonin as a therapy in REM sleep behavior disorder patients: an open-labeled pilot study on the possible influence of melatonin on REM-sleep regulation. *Mov Disord.* 1999; 14 (3): 507–11.
44. Kunz, Mahlberg. A two-part, double-blind, placebo-controlled trial of exogenous melatonin in REM sleep behaviour disorder. *J Sleep Res.* 2010a; 19 (4): 591–6.
45. Kunz, Mahlberg. A two-part, double-blind, placebo-controlled trial of exogenous melatonin in REM sleep behaviour disorder. *J Sleep Res.* 2010b; 19 (4): 591–6.
46. Lai, Siegel. Muscle tone suppression and stepping produced by stimulation of mid-brain and rostral pontine reticular formation. *J Neurosci.* 1990; 10 (8): 2727–34.
47. Lai, Siegel. Brainstem-mediated locomotion and myoclonic jerks. II Pharmacological effects. *Brain Res.* 1997a; 745 (1-2): 265–70.
48. Lai, Siegel. Brainstem-mediated locomotion and myoclonic jerks. I. Neural substrates. *Brain Res.* 1997b; 745 (1-2): 257–64.
49. Lai, Siegel. Medullary regions mediating atonia. *J Neurosci.* 1988; 8 (12): 4790–6.
50. Lam, Sharma et al. Obstructive sleep apnoea: definitions, epidemiology & natural history. *Indian J Med Res.* 2010; 131: 165–70.
51. Lapierre, Montplaisir. Polysomnographic features of REM sleep behavior disorder: development of a scoring method. *Neurology.* 1992; 42 (7): 1371–4.
52. Lee, Zaffke et al. Restless Legs Syndrome and Sleep Disturbance during Pregnancy: The Role of Folate and Iron. *Journal of Women's Health & Gender-Based Medicine.* 2001; 10 (4): 335–41.
53. Lu, Bjorkum et al. Selective activation of the extended ventrolateral preoptic nucleus during rapid eye movement sleep. *J Neurosci.* 2002; 22 (11): 4568–76.
54. Lu, Sherman et al. A putative flip-flop switch for control of REM sleep. *Nature.* 2006; 441 (7093): 589–94.
55. Lurie. Obstructive sleep apnea in adults: epidemiology, clinical presentation, and treatment options. *Adv Cardiol.* 2011; 46: 1–42.

56. Mahowald, Schenck. In: Kryger, Roth, Dement, editors. Principles and practice of sleep medicine: REM sleep behavior disorder p. 724-741. 3 Aufl. Philadelphia: Saunders; 2000.
57. Mayer. Bewegungsstörungen und Parasomnien. Nervenheilkunde. 2009; 2009 (5): 267–72.
58. Mayer, Kesper et al. Quantification of tonic and phasic muscle activity in REM sleep behavior disorder. J Clin Neurophysiol. 2008; 25 (1): 48–55.
59. McKeith. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the Consortium on DLB International Workshop. J Alzheimers Dis. 2006; 9 (3 Suppl): 417–23.
60. McKeith, Dickson et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. Neurology. 2005; 65 (12): 1863–72.
61. Montplaisir, Gagnon et al. Polysomnographic diagnosis of idiopathic REM sleep behavior disorder. Mov Disord. 2010; 25 (13): 2044–51.
62. Morrison. The pathophysiology of REM-sleep behavior disorder. Sleep. 1998; 21 (5): 446–9.
63. Neikrug, Ancoli-Israel. Diagnostic tools for REM sleep behavior disorder. Sleep Med Rev. 2012; 16 (5): 415–29.
64. Oertel, Depboylu et al. REM sleep behavior disorder as a prodromal stage of alpha-synucleinopathies: symptoms, epidemiology, pathophysiology, diagnosis and therapy. Nervenarzt. 2014; 85 (1): 19–25.
65. Ohayon. Ohayon 2011 - Epidemiological Overview of sleep disorders. 2011.
66. Ohayon, Caulet et al. Violent behavior during sleep. J Clin Psychiatry. 1997; 58 (8): 369-76; quiz 377.
67. Ohayon, Schenck. Violent behavior during sleep: prevalence, comorbidity and consequences. Sleep Med. 2010; 11 (9): 941–6.
68. Olson, Boeve et al. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. Brain. 2000a; 123 (Pt 2): 331–9.
69. Olson, Boeve et al. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. Brain. 2000b; 123 (Pt 2): 331–9.
70. Onofrij, Luciano et al. Mirtazapine induces REM sleep behavior disorder (RBD) in parkinsonism. Neurology. 2003; 60 (1): 113–5.
71. Owens, France et al. REVIEW ARTICLE: Behavioural and cognitive-behavioural interventions for sleep disorders in infants and children: A review. Sleep Med Rev. 1999; 3 (4): 281–302.
72. Penzel. Schlafstörungen. Berlin: Robert Koch-Inst; 2005.
73. Plazzi, Montagna. Remitting REM sleep behavior disorder as the initial sign of multiple sclerosis. Sleep Med. 2002; 3 (5): 437–9.
74. Postuma, Arnulf et al. A single-question screen for rapid eye movement sleep behavior disorder: a multicenter validation study. Mov Disord. 2012a; 27 (7): 913–6.
75. Postuma, Gagnon. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in iRBD. Neurology. 2009.

76. Postuma, Gagnon et al. Antidepressants and REM sleep behavior disorder: isolated side effect or neurodegenerative signal? *Sleep*. 2013; 36 (11): 1579–85.
77. Postuma, Montplaisir et al. Environmental risk factors for REM sleep behavior disorder: a multicenter case-control study. *Neurology*. 2012b; 79 (5): 428–34.
78. Provini, Vetrugno et al. Status dissociatus after surgery for tegmental pontomesencephalic cavernoma: a state-dependent disorder of motor control during sleep. *Mov Disord*. 2004; 19 (6): 719–23.
79. Ramaligam, Chen et al. Perspectives on the rapid eye movement sleep switch in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep Med*. 2013; 14 (8): 707–13.
80. Rechtschaffen, Bergmann et al. Sleep deprivation in the rat: X. Integration and discussion of the findings. *Sleep*. 1989; 12 (1): 68–87.
81. Rechtschaffen, Kales. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Bethesda, Md: U.S. Dept. of Health, Education, and Welfare; 1968.
82. Rothdach, Trenkwalder et al. Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population: the MEMO study. Memory and Morbidity in Augsburg Elderly. *Neurology*. 2000; 54 (5): 1064–8.
83. Rye. Contributions of the pedunculopontine region to normal and altered REM sleep. *Sleep*. 1997; 20 (9): 757–88.
84. Schenck, Boeve et al. Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 16-year update on a previously reported series. *Sleep Med*. 2013a; 14 (8): 744–8.
85. Schenck, Boeve et al. Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 16-year update on a previously reported series. *Sleep Med*. 2013b; 14 (8): 744–8.
86. Schenck, Bundlie et al. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep*. 1986; 9 (2): 293–308.
87. Schenck, Bundlie et al. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurology*. 1996; 46 (2): 388–93.
88. Schenck, Hurwitz et al. Symposium: Normal and abnormal REM sleep regulation: REM sleep behaviour disorder: an update on a series of 96 patients and a review of the world literature. *J Sleep Res*. 1993; 2 (4): 224–31.
89. Schenck, Mahowald. REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP. *Sleep*. 2002; 25 (2): 120–38.
90. Schenck, Mahowald. A polysomnographic, neurologic, psychiatric and clinical outcome report on 70 consecutive cases with REM sleep behavior disorder (RBD): sustained clonazepam efficacy in 89.5% of 57 treated patients. *Clev Clin J Med*. 1990; 57 (1): 10–24.
91. Schenck, Montplaisir et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder: devising controlled active treatment studies for symptomatic and neuroprotective therapy--a con-

- sensus statement from the International Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder Study Group. *Sleep Med.* 2013c; 14 (8): 795–806.
92. Schenck et al. REM behavior disorder (RBD): Delayed emergence of parkinsonism and/or dementia in 65% of older men initially diagnosed with idiopathic RBD, and an analysis of the minimum & maximum tonic and/or phasic electromyographic abnormalities found during REM sleep.: 26:A316. *SLEEP.* 2003 (26): A316.
93. Schlack, Hapke et al. Häufigkeit und Verteilung von Schlafproblemen und Insomnie in der deutschen Erwachsenenbevölkerung. *Bundesgesundheitsbl.* 2013; 56 (5-6): 740–8.
94. Shouse, Siegel. Pontine regulation of REM sleep components in cats: integrity of the pedunculopontine tegmentum (PPT) is important for phasic events but unnecessary for atonia during REM sleep. *Brain Res.* 1992; 571 (1): 50–63.
95. Siegel. The stuff dreams are made of: anatomical substrates of REM sleep. *Nat Neurosci.* 2006; 9 (6): 721–2.
96. Sixel-Döring, Schweitzer et al. Intraindividual variability of REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease: a comparative assessment using a new REM sleep behavior disorder severity scale (RBDSS) for clinical routine. *J Clin Sleep Med.* 2011; 7 (1): 75–80.
97. Spiegel, Tasali et al. Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med.* 2004; 141 (11): 846–50.
98. Spillantini, Crowther et al. Filamentous alpha-synuclein inclusions link multiple system atrophy with Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Neurosci Lett.* 1998; 251 (3): 205–8.
99. Stiasny-Kolster, Clever et al. Olfactory dysfunction in patients with narcolepsy with and without REM sleep behaviour disorder. *Brain.* 2007a; 130 (Pt 2): 442–9.
100. Stiasny-Kolster, Doerr et al. Combination of 'idiopathic' REM sleep behaviour disorder and olfactory dysfunction as possible indicator for α -synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT. *Brain.* 2005; 128 (1): 126–37.
101. Stiasny-Kolster, Kohnen et al. Validation of the "L-DOPA test" for diagnosis of restless legs syndrome. *Mov Disord.* 2006; 21 (9): 1333–9.
102. Stiasny-Kolster, Mayer et al. The REM sleep behavior disorder screening questionnaire--a new diagnostic instrument. *Mov Disord.* 2007b; 22 (16): 2386–93.
103. Sullivan, Issa et al. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet.* 1981; 1 (8225): 862–5.
104. Tippmann-Peikert, Boeve et al. REM sleep behavior disorder initiated by acute brainstem multiple sclerosis. *Neurology.* 2006; 66 (8): 1277–9.
105. Trenkwalder, Hening et al. Treatment of restless legs syndrome: an evidence-based review and implications for clinical practice. *Mov Disord.* 2008; 23 (16): 2267–302.
106. Uchiyama, Isse et al. Incidental Lewy body disease in a patient with REM sleep behavior disorder. *Neurology.* 1995; 45 (4): 709–12.
107. Unger, Moller et al. Postprandial ghrelin response is reduced in patients with Parkinson's disease and idiopathic REM sleep behaviour disorder: a peripheral biomarker for early Parkinson's disease? *J Neurol.* 2011; 258 (6): 982–90.

108. Winkelman, Chertow et al. Restless legs syndrome in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1996; 28 (3): 372–8.
109. Winkelman, James. Serotonergic antidepressants are associated with REM sleep without atonia. *Sleep.* 2004; 27 (2): 317–21.
110. Winkelmann. Genetics of restless legs syndrome. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2008; 8 (3): 211–6.
111. Winkelmann, Schormair et al. Genome-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions. *Nat Genet.* 2007; 39 (8): 1000–6.
112. Young. Genetic aspects of parasomnias. *Somnologie.* 2008; 12 (1): 7–13.
113. Zambelis, Paparrigopoulos et al. REM sleep behaviour disorder associated with a neurinoma of the left pontocerebellar angle. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002; 72 (6): 821–2.

10 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Geert Mayer, Direktor der Klinik für Neurologie, für die erhebliche Förderung und stetige Unterstützung meiner wissenschaftlichen Arbeit. Seine Originalität und Exzellenz im wissenschaftlichen Denken und in der klinischen Arbeit haben mich sehr bereichert.

Ganz besonders herzlich möchte ich meinem langjährigen Kommilitonen und Freund Herrn Tobias Rosenberg danken. Seine souveräne Art und sein exakter Stil wissenschaftlich Themen zu diskutieren, haben die Arbeitsgruppe und mich sehr geprägt.

Besonders bedanke ich mich bei Herrn Dr. rer. nat. Karl Kesper für seine Geduld und Hilfe bei technischen Problemen.

Frau Falkenreck der Firma SOMNOmedics danke ich für den technischen Support. M. Bitterlich und C. Dörr für die Unterstützung bei der Auswertung der Polysomnographien.

Last but not least - danke ich meiner Familie. Meinen Eltern - für so vieles!

11 Curriculum Vitae

12 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die folgenden Damen und Herren in Marburg.

Bartsch	Kill	Pagenstecher
Bauer	Kinscherf	Plant
Baum	Kircher	Preisig-Müller
Baumann	Klose	Renz
Brehm	Köhler	Richter
Czubayko	Koolman	Rierra-Knorrenschild
Dannlowski	Lill	Röhm
Daut	Löffler	Rost
Del Rey	Lohoff	Ruchholtz
Ellenrieder	Lüers	Sekundo
Geks	Maier	Stiewe
Görg	Mayer	Wagner
Gress	Meissner	Waldegger
Grundmann	Moll	Weihe
Hegele	Müller	Werner
Hertl	Mutters	Westermann
Hoffmann	Neubauer	Wrocklage
Homberg	Oertel	Wulf
Hoyer	Olbert	
Kann	Oliver	

Meine akademischen Lehrer waren die folgenden Herren in Freiburg.

Brückner	Herten	Krossing
Gräber	Janiak	Lühe

13 Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel, „*Vergleich der automatischen Auswertung von Polysomnographien von Patienten mit REM Schlaf-Verhaltensstörung und Polysomnographien von Patienten mit differenzialdiagnostisch relevanten Diagnosen (Schlafwandeln, Restless Legs Syndrom, obstruktive Schlafapnoe) zur Beurteilung der Sensitivität und Spezifität der Methode*“ in der Klinik für Neurologie (Treysa) unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med. G. Mayer mit Unterstützung des interdisziplinären Schlafmedizinischen Zentrums des Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg, ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Hamburg den 7. September 2015



Dario Guttowski

14 Anhang

Messwerte von Abbildung 20

Messwerte von Abbildung 20		
Test Result Variable(s): M. mentalis		
Positive if Greater Than or Equal To ^a	Sensitivity	1 - Specificity
-1,000000	1,000	1,000
,835000	,975	,967
1,850000	,975	,950
2,250000	,975	,933
3,735000	,950	,933
5,750000	,950	,917
6,810000	,950	,900
8,100000	,950	,883
9,540000	,950	,867
10,455000	,950	,850
11,070000	,950	,817
12,435000	,950	,800
14,820000	,950	,783
16,870000	,950	,767
17,920000	,950	,750
18,210000	,950	,733
18,520000	,950	,717
19,745000	,950	,700
21,025000	,950	,683
22,330000	,950	,667
23,690000	,925	,667
24,430000	,925	,650
25,180000	,900	,650
26,145000	,900	,633
27,240000	,900	,617
28,245000	,900	,600
28,925000	,875	,600
30,715000	,875	,583
32,555000	,875	,567
32,785000	,875	,550
33,085000	,875	,533

Messwerte von Abbildung 20		
Test Result Variable(s): Summe (Mm. Tib. ant.)		
Positive if Greater Than or Equal To ^a	Sensitivity	1 - Specificity
8,430000	1,000	1,000
11,985000	,975	1,000
16,910000	,975	,983
19,640000	,975	,967
21,575000	,975	,950
23,575000	,950	,950
25,185000	,925	,950
28,185000	,925	,933
32,270000	,925	,917
35,365000	,925	,900
36,280000	,925	,883
37,485000	,900	,883
39,300000	,900	,867
40,175000	,900	,850
41,775000	,900	,833
47,965000	,875	,833
53,865000	,875	,817
56,745000	,875	,800
59,245000	,875	,783
60,810000	,875	,767
62,955000	,875	,750
67,385000	,875	,733
72,275000	,875	,717
76,425000	,850	,717
82,115000	,850	,700
86,095000	,825	,700
87,115000	,825	,683
87,745000	,825	,667
89,850000	,825	,650
92,750000	,825	,633
94,600000	,800	,633

33,645000	,875	,517
34,125000	,875	,500
34,985000	,875	,483
36,850000	,875	,467
38,120000	,875	,450
39,460000	,875	,433
41,875000	,875	,417
44,250000	,875	,400
46,125000	,850	,400
47,830000	,850	,367
49,135000	,825	,367
49,750000	,825	,350
50,255000	,825	,333
50,475000	,825	,317
51,760000	,825	,300
53,035000	,800	,300
54,230000	,800	,283
55,440000	,800	,267
56,145000	,800	,250
56,910000	,800	,233
63,410000	,800	,217
70,555000	,775	,217
72,130000	,775	,200
73,765000	,750	,200
75,865000	,750	,183
79,265000	,725	,183
83,050000	,725	,167
86,840000	,725	,150
90,085000	,725	,133
93,685000	,700	,133
98,235000	,675	,133
102,090000	,650	,133
105,275000	,625	,133
106,905000	,600	,133
109,385000	,575	,133
115,815000	,575	,117
120,310000	,575	,100
120,765000	,550	,100
126,155000	,525	,100
132,230000	,500	,100

95,785000	,775	,633
96,610000	,750	,633
99,450000	,750	,617
101,990000	,750	,600
103,565000	,750	,583
105,835000	,750	,567
107,880000	,725	,567
110,965000	,700	,567
113,990000	,675	,567
115,790000	,675	,550
118,220000	,675	,533
125,905000	,675	,500
133,485000	,650	,500
139,580000	,650	,483
145,005000	,650	,467
146,730000	,650	,450
148,125000	,650	,433
149,115000	,650	,417
150,870000	,650	,400
154,950000	,650	,383
161,295000	,650	,367
166,575000	,625	,367
169,660000	,625	,350
174,350000	,625	,333
186,480000	,600	,333
196,755000	,600	,317
215,510000	,575	,317
234,835000	,575	,300
239,215000	,550	,300
243,160000	,550	,283
259,450000	,550	,267
281,000000	,525	,267
290,025000	,500	,267
304,500000	,475	,267
318,335000	,475	,250
322,965000	,475	,233
326,060000	,450	,233
329,120000	,425	,233
339,090000	,400	,233
359,495000	,375	,233

133,950000	,475	,100
135,695000	,450	,100
142,230000	,450	,083
149,230000	,450	,067
153,720000	,425	,067
157,390000	,400	,067
161,355000	,400	,050
166,115000	,400	,033
168,635000	,375	,033
174,570000	,350	,033
181,140000	,350	,017
186,315000	,325	,017
189,885000	,300	,017
190,510000	,275	,017
192,425000	,250	,017
195,130000	,225	,017
196,775000	,200	,017
197,355000	,175	,017
200,480000	,150	,017
203,860000	,125	,017
215,440000	,100	,017
236,910000	,075	,017
250,240000	,050	,017
258,945000	,025	,017
274,065000	,000	,017
284,570000	,000	,000

377,020000	,350	,233
387,840000	,325	,233
402,360000	,325	,217
411,780000	,300	,217
414,125000	,275	,217
417,455000	,275	,200
425,820000	,275	,183
434,640000	,250	,183
445,485000	,250	,167
453,625000	,225	,167
457,095000	,225	,150
470,925000	,200	,150
486,560000	,175	,150
499,965000	,175	,133
521,355000	,175	,117
552,775000	,175	,100
596,350000	,150	,100
622,400000	,150	,083
633,350000	,150	,067
665,185000	,150	,050
694,710000	,150	,033
718,360000	,150	,017
738,605000	,125	,017
831,455000	,100	,017
935,300000	,075	,017
1006,730000	,075	,000
1125,870000	,050	,000
1428,120000	,025	,000
1668,360000	,000	,000

Messwerte von Abbildung 21 – RBD vs. Somnambulismus/Pavor nocturnus

Coordinates of the Curve		
Test Result Variable(s): M. mentalis		
Positive if Greater Than or Equal To ^a	Sensitivity	1 - Specificity
-1,000000	1,000	1,000
,835000	,975	1,000
2,070000	,975	,950
3,735000	,950	,950
7,955000	,950	,900
12,275000	,950	,800
17,205000	,950	,750
22,075000	,950	,700
24,120000	,925	,700
25,180000	,900	,700
26,145000	,900	,650
27,240000	,900	,600
28,245000	,900	,550
30,765000	,875	,550
35,375000	,875	,500
39,360000	,875	,450
43,075000	,875	,400
47,155000	,850	,400
49,695000	,825	,400
51,760000	,825	,350
53,035000	,800	,350
54,230000	,800	,300
55,440000	,800	,250
56,145000	,800	,200
56,910000	,800	,150
63,410000	,800	,100
71,365000	,775	,100
75,040000	,750	,100
79,265000	,725	,100
86,295000	,725	,050
93,685000	,700	,050
98,235000	,675	,050
102,090000	,650	,050

Coordinates of the Curve		
Test Result Variable(s): Summe (Mm. Tib. ant.)		
Positive if Greater Than or Equal To ^a	Sensitivity	1 - Specificity
8,430000	1,000	1,000
11,985000	,975	1,000
16,910000	,975	,950
19,640000	,975	,900
21,575000	,975	,850
23,575000	,950	,850
25,185000	,925	,850
30,455000	,925	,800
35,455000	,925	,750
37,485000	,900	,750
40,900000	,900	,700
47,965000	,875	,700
53,865000	,875	,650
59,645000	,875	,600
69,180000	,875	,550
79,760000	,850	,550
86,095000	,825	,550
90,270000	,825	,500
94,600000	,800	,500
95,785000	,775	,500
96,610000	,750	,500
101,025000	,750	,450
105,835000	,750	,400
107,880000	,725	,400
110,965000	,700	,400
114,640000	,675	,400
124,125000	,675	,350
137,905000	,650	,350
148,155000	,650	,300
158,655000	,650	,250
171,265000	,625	,250
187,805000	,600	,250
217,405000	,575	,250

Coordinates of the Curve		
Test Result Variable(s): Summe (Mm. flex. digi. sup.)		
Positive if Greater Than or Equal To ^a	Sensitivity	1 - Specificity
-1,000000	1,000	1,000
1,155000	,950	1,000
3,555000	,950	,950
4,975000	,925	,950
7,120000	,900	,950
11,405000	,900	,900
13,810000	,875	,900
14,150000	,875	,850
15,240000	,850	,850
17,130000	,850	,800
18,635000	,850	,750
19,980000	,825	,750
20,890000	,825	,700
21,705000	,825	,650
23,335000	,825	,600
25,270000	,825	,550
38,135000	,800	,550
50,060000	,800	,500
53,955000	,775	,500
64,615000	,775	,450
72,290000	,775	,400
74,445000	,775	,350
83,340000	,750	,350
92,345000	,750	,300
105,115000	,750	,250
117,795000	,750	,200
124,110000	,725	,200
132,345000	,725	,150
145,300000	,700	,150
155,230000	,675	,150
156,815000	,650	,150
164,935000	,650	,100
185,040000	,650	,050

Anhang

105,275000	,625	,050
106,905000	,600	,050
113,880000	,575	,050
120,765000	,550	,050
126,155000	,525	,050
132,230000	,500	,050
133,950000	,475	,050
142,695000	,450	,050
153,720000	,425	,050
157,390000	,400	,050
162,650000	,400	,000
168,635000	,375	,000
176,430000	,350	,000
186,315000	,325	,000
189,885000	,300	,000
190,510000	,275	,000
192,425000	,250	,000
195,130000	,225	,000
196,775000	,200	,000
197,355000	,175	,000
200,480000	,150	,000
203,860000	,125	,000
215,440000	,100	,000
236,910000	,075	,000
250,240000	,050	,000
258,945000	,025	,000
265,560000	,000	,000

240,675000	,550	,250
259,450000	,550	,200
281,000000	,525	,200
290,025000	,500	,200
309,130000	,475	,200
326,060000	,450	,200
329,120000	,425	,200
339,090000	,400	,200
359,495000	,375	,200
377,020000	,350	,200
387,840000	,325	,200
402,360000	,325	,150
411,780000	,300	,150
422,490000	,275	,150
442,485000	,250	,150
456,800000	,225	,150
470,925000	,200	,150
486,560000	,175	,150
512,930000	,175	,100
552,775000	,175	,050
629,115000	,150	,050
710,650000	,150	,000
738,605000	,125	,000
831,455000	,100	,000
991,430000	,075	,000
1125,870000	,050	,000
1428,120000	,025	,000
1668,360000	,000	,000

198,550000	,625	,050
199,680000	,600	,050
200,975000	,575	,050
201,415000	,550	,050
203,810000	,525	,050
206,730000	,500	,050
207,495000	,475	,050
208,760000	,450	,050
212,305000	,425	,050
217,805000	,400	,050
221,445000	,375	,050
228,990000	,350	,050
242,510000	,325	,050
250,565000	,300	,050
253,400000	,300	,000
260,735000	,275	,000
277,575000	,250	,000
300,240000	,225	,000
324,550000	,200	,000
353,715000	,175	,000
399,455000	,150	,000
447,450000	,125	,000
579,825000	,100	,000
753,145000	,075	,000
1048,585000	,050	,000
1416,760000	,025	,000
1550,310000	,000	,000

Messwerte von Abbildung 22 – RBD vs. RLS

Coordinates of the Curve		
Test Result Variable(s): M. mentalis		
Positive if Greater Than or Equal To ^a	Sensitivity	1 - Specificity
-1,000000	1,000	1,000
1,235000	,975	1,000
5,775000	,950	1,000
9,540000	,950	,950
14,050000	,950	,900
18,210000	,950	,850
18,520000	,950	,800
20,000000	,950	,750
22,330000	,950	,700
24,120000	,925	,700
26,830000	,900	,700
28,925000	,875	,700
30,715000	,875	,650
32,610000	,875	,600
33,085000	,875	,550
33,645000	,875	,500
34,125000	,875	,450
34,985000	,875	,400
36,950000	,875	,350
40,635000	,875	,300
44,250000	,875	,250
47,155000	,850	,250
49,640000	,825	,250
51,705000	,825	,200
61,390000	,800	,200
70,555000	,775	,200
72,130000	,775	,150
73,765000	,750	,150
75,865000	,750	,100
84,170000	,725	,100
93,685000	,700	,100
98,235000	,675	,100
102,090000	,650	,100
105,275000	,625	,100

Coordinates of the Curve		
Test Result Variable(s): Summe (Mm. Tib. ant.)		
Positive if Greater Than or Equal To ^a	Sensitivity	1 - Specificity
8,430000	1,000	1,000
16,290000	,975	1,000
23,575000	,950	1,000
30,095000	,925	1,000
36,280000	,925	,950
39,785000	,900	,950
50,845000	,875	,950
60,055000	,875	,900
66,050000	,875	,850
72,275000	,875	,800
76,425000	,850	,800
82,115000	,850	,750
88,575000	,825	,750
92,750000	,825	,700
94,600000	,800	,700
95,785000	,775	,700
99,010000	,750	,700
101,990000	,750	,650
104,400000	,750	,600
107,880000	,725	,600
110,965000	,700	,600
113,990000	,675	,600
117,570000	,675	,550
125,905000	,675	,500
133,485000	,650	,500
142,295000	,650	,450
157,215000	,650	,400
166,575000	,625	,400
172,840000	,625	,350
186,480000	,600	,350
196,755000	,600	,300
217,405000	,575	,300
239,215000	,550	,300
257,990000	,550	,250

106,905000	,600	,100
113,570000	,575	,100
120,310000	,575	,050
120,765000	,550	,050
126,155000	,525	,050
132,230000	,500	,050
133,950000	,475	,050
142,695000	,450	,050
153,720000	,425	,050
162,150000	,400	,050
168,635000	,375	,050
176,430000	,350	,050
186,315000	,325	,050
189,885000	,300	,050
190,510000	,275	,050
192,425000	,250	,050
195,130000	,225	,050
196,775000	,200	,050
197,355000	,175	,050
200,480000	,150	,050
203,860000	,125	,050
215,440000	,100	,050
236,910000	,075	,050
250,240000	,050	,050
258,945000	,025	,050
274,065000	,000	,050
284,570000	,000	,000

281,000000	,525	,250
290,025000	,500	,250
304,500000	,475	,250
321,300000	,475	,200
326,060000	,450	,200
329,120000	,425	,200
339,090000	,400	,200
359,495000	,375	,200
377,020000	,350	,200
395,700000	,325	,200
411,780000	,300	,200
422,490000	,275	,200
442,485000	,250	,200
456,800000	,225	,200
470,925000	,200	,200
494,985000	,175	,200
539,810000	,175	,150
596,350000	,150	,150
622,400000	,150	,100
662,875000	,150	,050
718,360000	,150	,000
738,605000	,125	,000
831,455000	,100	,000
991,430000	,075	,000
1125,870000	,050	,000
1428,120000	,025	,000
1668,360000	,000	,000

Messwerte von Abbildung 23 – RBD vs. OSAS

Coordinates of the Curve		
Test Result Variable(s): M. mentalis		
Positive if Greater Than or Equal To ^a	Sensitivity	1 - Specificity
-1,000000	1,000	1,000
1,235000	,975	1,000
5,775000	,950	1,000
9,540000	,950	,950
14,050000	,950	,900
18,210000	,950	,850
18,520000	,950	,800
20,000000	,950	,750
22,330000	,950	,700
24,120000	,925	,700
26,830000	,900	,700
28,925000	,875	,700
30,715000	,875	,650
32,610000	,875	,600
33,085000	,875	,550
33,645000	,875	,500
34,125000	,875	,450
34,985000	,875	,400
36,950000	,875	,350
40,635000	,875	,300
44,250000	,875	,250
47,155000	,850	,250
49,640000	,825	,250
51,705000	,825	,200
61,390000	,800	,200
70,555000	,775	,200
72,130000	,775	,150
73,765000	,750	,150
75,865000	,750	,100
84,170000	,725	,100
93,685000	,700	,100
98,235000	,675	,100
102,090000	,650	,100

Coordinates of the Curve		
Test Result Variable(s): Summe (Mm. Tib. ant.)		
Positive if Greater Than or Equal To ^a	Sensitivity	1 - Specificity
8,430000	1,000	1,000
16,290000	,975	1,000
23,575000	,950	1,000
27,000000	,925	1,000
33,185000	,925	,950
38,185000	,900	,950
40,175000	,900	,900
41,775000	,900	,850
51,600000	,875	,850
67,035000	,875	,800
79,760000	,850	,800
86,470000	,825	,800
87,745000	,825	,750
90,900000	,825	,700
94,600000	,800	,700
95,785000	,775	,700
101,420000	,750	,700
107,880000	,725	,700
110,965000	,700	,700
116,420000	,675	,700
125,905000	,675	,650
138,910000	,650	,650
146,730000	,650	,600
148,125000	,650	,550
153,195000	,650	,500
161,295000	,650	,450
168,085000	,625	,450
174,350000	,625	,400
187,805000	,600	,400
215,510000	,575	,400
234,835000	,575	,350
255,505000	,550	,350
281,000000	,525	,350
290,025000	,500	,350

105,275000	,625	,100
106,905000	,600	,100
113,570000	,575	,100
120,310000	,575	,050
120,765000	,550	,050
126,155000	,525	,050
132,230000	,500	,050
133,950000	,475	,050
142,695000	,450	,050
153,720000	,425	,050
162,150000	,400	,050
168,635000	,375	,050
176,430000	,350	,050
186,315000	,325	,050
189,885000	,300	,050
190,510000	,275	,050
192,425000	,250	,050
195,130000	,225	,050
196,775000	,200	,050
197,355000	,175	,050
200,480000	,150	,050
203,860000	,125	,050
215,440000	,100	,050
236,910000	,075	,050
250,240000	,050	,050
258,945000	,025	,050
274,065000	,000	,050
284,570000	,000	,000

306,165000	,475	,350
322,965000	,475	,300
326,060000	,450	,300
329,120000	,425	,300
339,090000	,400	,300
359,495000	,375	,300
377,020000	,350	,300
395,700000	,325	,300
411,780000	,300	,300
414,125000	,275	,300
417,455000	,275	,250
425,820000	,275	,200
434,640000	,250	,200
445,485000	,250	,150
453,625000	,225	,150
457,095000	,225	,100
470,925000	,200	,100
526,405000	,175	,100
607,300000	,150	,100
688,835000	,150	,050
738,605000	,125	,050
831,455000	,100	,050
935,300000	,075	,050
1006,730000	,075	,000
1125,870000	,050	,000
1428,120000	,025	,000
1668,360000	,000	,000

Group Statistics

	Diagnose	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
M. mentalis	RBD	40	131,890750	72,1799011	11,4126444
	DD	60	50,361833	52,6092616	6,7918265

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
M. mentalis	Varianzen sind gleich	10,185	,002	6,531	98	,000	81,5289167	12,4827077	56,7573895	106,3004439
	Varianzen sind nicht gleich			6,139	66,041	,000	81,5289167	13,2807138	55,0134216	108,0444117

Group Statistics

	Diagnosen	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
M. tibialis anterior	RBD	40	357,384500	353,5533946	55,9017001
	DD	60	216,460667	215,8609291	27,8675261

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
M. tibialis anterior	Varianzen sind gleich	3,915	,051	2,475	98	,015	140,9238333	56,9347423	27,9386901	253,9089765
	Varianzen sind nicht gleich			2,256	58,408	,028	140,9238333	62,4627816	15,9095878	265,9380788

Group Statistics

	Diagnose	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
M. flexor digi. superficialis	RBD	40	270,331000	318,7273316	50,3952160
	Pavor nocturnus Somnambulismus	20	70,605500	66,7475840	14,9252135

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
M. flexor digi. superficialis	Equal variances assumed	6,007	,017	2,761	58	,008	199,7255000	72,3367388	54,9277852	344,5232148
	Equal variances not assumed			3,800	45,424	,000	199,7255000	52,5589174	93,8936913	305,5573087

Diagnose	Patient	Index	M. mentalis	Summe (Mm. Tib. ant.)	Summe (Mm. flex. digi. sup.)	Einheit	Software
RBD	1	SMI:	193,97	332,05	254,80	/ h REM	Somnomedics
RBD	1	LMI:	197,26	177,53	200,55	/ h REM	Somnomedics
RBD	2	SMI:	253,33	920,00	693,33	/ h REM	Somnomedics
RBD	2	LMI:	226,67	453,33	266,67	/ h REM	Somnomedics
RBD	3	SMI:	103,88	431,64	198,81	/ h REM	Somnomedics
RBD	3	LMI:	100,30	112,84	222,09	/ h REM	Somnomedics
RBD	4	SMI:	106,67	381,18	119,22	/ h REM	Somnomedics
RBD	4	LMI:	72,94	106,67	135,69	/ h REM	Somnomedics
RBD	5	SMI:	91,20	43,20	14,40	/ h REM	Somnomedics
RBD	5	LMI:	28,80	24,00	4,80	/ h REM	Somnomedics
RBD	6	SMI:	197,45	742,91	207,27	/ h REM	Somnomedics
RBD	6	LMI:	150,55	236,73	154,91	/ h REM	Somnomedics
RBD	7	SMI:	2,47	460,27	1549,31	/ h REM	Somnomedics
RBD	7	LMI:	0,00	198,08	235,89	/ h REM	Somnomedics
RBD	8	SMI:	120,91	85,45	26,37	/ h REM	Somnomedics
RBD	8	LMI:	45,45	36,37	19,09	/ h REM	Somnomedics
RBD	9	SMI:	156,89	292,33	337,10	/ h REM	Somnomedics
RBD	9	LMI:	134,84	346,13	288,48	/ h REM	Somnomedics
RBD	10	SMI:	52,99	274,28	0,00	/ h REM	Somnomedics
RBD	10	LMI:	23,38	109,09	0,00	/ h REM	Somnomedics
RBD	11	SMI:	190,14	326,19	812,96	/ h REM	Somnomedics
RBD	11	LMI:	169,86	93,80	206,19	/ h REM	Somnomedics
RBD	12	SMI:	48,86	9,43	5,15	/ h REM	Somnomedics
RBD	12	LMI:	24,86	23,15	13,72	/ h REM	Somnomedics
RBD	13	SMI:	183,00	165,00	312,00	/ h REM	Somnomedics
RBD	13	LMI:	131,40	95,40	220,80	/ h REM	Somnomedics
RBD	14	SMI:	107,14	1062,86	428,58	/ h REM	Somnomedics
RBD	14	LMI:	77,14	372,86	201,43	/ h REM	Somnomedics
RBD	15	SMI:	196,29	1188,88	370,33	/ h REM	Sagura
RBD	15	LMI:	247,15	481,58	209,80	/ h REM	Sagura
RBD	16	SMI:	264,56	1667,36	1284,21	/ h REM	Sagura
RBD	16	LMI:	204,21	413,34	249,13	/ h REM	Sagura
RBD	17	SMI:	96,17	410,22	198,29	/ h REM	Sagura
RBD	17	LMI:	69,79	96,17	50,22	/ h REM	Sagura
RBD	18	SMI:	133,06	734,30	466,32	/ h REM	Sagura
RBD	18	LMI:	120,62	131,81	75,85	/ h REM	Sagura
RBD	19	SMI:	167,41	325,93	155,55	/ h REM	Sagura
RBD	19	LMI:	189,63	74,07	214,81	/ h REM	Sagura
RBD	20	SMI:	203,51	571,23	207,72	/ h REM	Sagura
RBD	20	LMI:	190,88	287,72	201,40	/ h REM	Sagura
Pavor nocturnus, Somnambulismus	1	SMI:	56,79	64,29	22,50	/ h REM	Somnomedics
Pavor nocturnus, Somnambulismus	1	LMI:	26,79	19,28	16,08	/ h REM	Somnomedics
Pavor nocturnus, Somnambulismus	2	SMI:	10,91	34,54	116,37	/ h REM	Somnomedics
Pavor nocturnus, Somnambulismus	2	LMI:	13,64	26,37	20,91	/ h REM	Somnomedics
Pavor nocturnus, Somnambulismus	3	SMI:	55,50	687,00	129,00	/ h REM	Somnomedics
Pavor nocturnus, Somnambulismus	3	LMI:	25,50	394,50	252,00	/ h REM	Somnomedics
Pavor nocturnus, Somnambulismus	4	SMI:	57,03	116,44	93,86	/ h REM	Somnomedics
Pavor nocturnus, Somnambulismus	4	LMI:	38,02	86,74	49,90	/ h REM	Somnomedics
Pavor nocturnus, Somnambulismus	5	SMI:	157,89	534,32	171,79	/ h REM	Sagura
Pavor nocturnus, Somnambulismus	5	LMI:	50,53	144,00	13,90	/ h REM	Sagura
Pavor nocturnus, Somnambulismus	6	SMI:	55,38	491,54	57,69	/ h REM	Somnomedics
Pavor nocturnus, Somnambulismus	6	LMI:	20,77	244,62	2,31	/ h REM	Somnomedics

Pavor nocturnus, Somnambulismus	7	SMI:	32,73	52,73	18,18	/ h REM	Somnomedics
Pavor nocturnus, Somnambulismus	7	LMI:	10,91	14,54	9,09	/ h REM	Somnomedics
Pavor nocturnus, Somnambulismus	8	SMI:	53,08	152,31	71,54	/ h REM	Somnomedics
Pavor nocturnus, Somnambulismus	8	LMI:	27,69	105,00	158,08	/ h REM	Somnomedics
Pavor nocturnus, Somnambulismus	9	SMI:	5,00	55,00	90,83	/ h REM	Somnomedics
Pavor nocturnus, Somnambulismus	9	LMI:	1,67	20,00	24,17	/ h REM	Somnomedics
Pavor nocturnus, Somnambulismus	10	SMI:	81,39	97,05	73,04	/ h REM	Somnomedics
Pavor nocturnus, Somnambulismus	10	LMI:	40,70	38,60	20,87	/ h REM	Somnomedics
RLS	1	SMI:	32,84	621,47		/ h REM	Somnomedics
RLS	1	LMI:	29,05	135,16		/ h REM	Somnomedics
RLS	2	SMI:	18,72	241,70		/ h REM	Somnomedics
RLS	2	LMI:	21,28	102,13		/ h REM	Somnomedics
RLS	3	SMI:	74,59	115,14		/ h REM	Somnomedics
RLS	3	LMI:	35,68	61,62		/ h REM	Somnomedics
RLS	4	SMI:	71,32	149,43		/ h REM	Somnomedics
RLS	4	LMI:	33,96	91,70		/ h REM	Somnomedics
RLS	5	SMI:	283,57	702,42		/ h REM	Somnomedics
RLS	5	LMI:	38,22	168,15		/ h REM	Somnomedics
RLS	6	SMI:	32,38	70,48		/ h REM	Somnomedics
RLS	6	LMI:	18,10	36,19		/ h REM	Somnomedics
RLS	7	SMI:	50,42	101,85		/ h REM	Somnomedics
RLS	7	LMI:	9,08	58,49		/ h REM	Somnomedics
RLS	8	SMI:	33,33	623,33		/ h REM	Somnomedics
RLS	8	LMI:	10,00	316,67		/ h REM	Somnomedics
RLS	9	SMI:	43,05	508,39		/ h REM	Somnomedics
RLS	9	LMI:	18,32	78,78		/ h REM	Somnomedics
RLS	10	SMI:	120,00	195,43		/ h REM	Somnomedics
RLS	10	LMI:	34,29	120,00		/ h REM	Somnomedics
OSAS	1	SMI:	2,03	414,91		/ h REM	Somnomedics
OSAS	1	LMI:	7,12	147,45		/ h REM	Somnomedics
OSAS	2	SMI:	11,23	146,01		/ h REM	Somnomedics
OSAS	2	LMI:	6,50	87,49		/ h REM	Somnomedics
OSAS	3	SMI:	46,80	420,00		/ h REM	Somnomedics
OSAS	3	LMI:	46,80	148,80		/ h REM	Somnomedics
OSAS	4	SMI:	84,71	437,64		/ h REM	Somnomedics
OSAS	4	LMI:	49,41	232,94		/ h REM	Somnomedics
OSAS	5	SMI:	50,09	950,60		/ h REM	Somnomedics
OSAS	5	LMI:	17,74	453,92		/ h REM	Somnomedics
OSAS	6	SMI:	88,97	120,00		/ h REM	Somnomedics
OSAS	6	LMI:	136,55	40,35		/ h REM	Somnomedics
OSAS	7	SMI:	164,82	643,37		/ h REM	Somnomedics
OSAS	7	LMI:	179,28	157,59		/ h REM	Somnomedics
OSAS	8	SMI:	16,00	88,00		/ h REM	Somnomedics
OSAS	8	LMI:	24,00	40,00		/ h REM	Somnomedics
OSAS	9	SMI:	147,91	320,00		/ h REM	Somnomedics
OSAS	9	LMI:	111,63	171,17		/ h REM	Somnomedics
OSAS	10	SMI:	0,00	60,00		/ h REM	Somnomedics
OSAS	10	LMI:	0,00	30,00		/ h REM	Somnomedics